I708771

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I708771 B**

(45)公告日： 中華民國 109 (2020) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：108121852　(22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 12 月 05 日

(51)Int. Cl.：
C07D401/04 (2006.01)　*C07D401/12 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01)　*C07D403/04 (2006.01)*
C07D403/12 (2006.01)　*C07D405/14 (2006.01)*
C07D409/14 (2006.01)　*C07D413/14 (2006.01)*
A61K31/4545 (2006.01)　*A61K31/497 (2006.01)*
A61K31/513 (2006.01)　*A61K31/53 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01)　*A61K31/541 (2006.01)*
A61K31/55 (2006.01)　*A61P35/02 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/12/05　美國　61/912,483

(71)申請人：美商製藥公司 (美國) PHARMACYCLICS LLC (US)
美國

(72)發明人：賈　照中 JIA, ZHAOZHONG J. (US)；陳偉 CHEN, WEI (CN)；湯瑪斯　威廉　D THOMAS, WILLIAM D. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CA　2860765A1　US　2012/0040968A1

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：1 項　圖式數：0　共 481 頁

(54)名稱

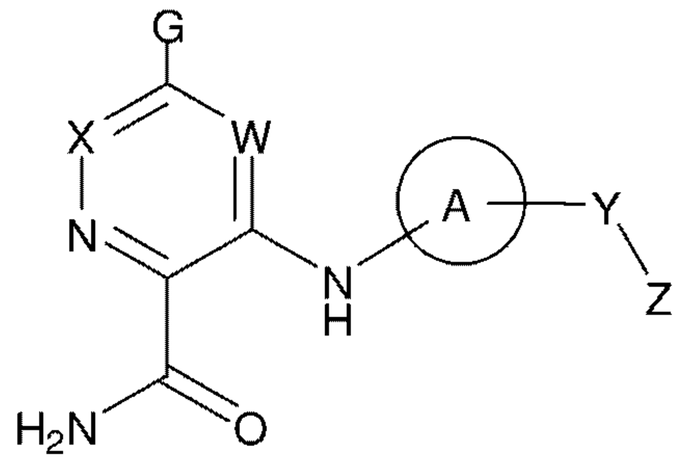
布魯頓氏酪胺酸激酶之抑制劑

(57)摘要

本文揭示布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)之可逆及不可逆抑制劑。亦揭示包括該等化合物之醫藥組合物。描述使用該等 Btk 抑制劑，單獨或與其他治療劑組合，用於治療自體免疫疾病或病狀、異種免疫疾病或病狀、包括淋巴瘤之癌症及發炎性疾病或病狀的方法。

Disclosed herein are reversible and irreversible inhibitors of Bruton’s tyrosine kinase (Btk). Also disclosed are pharmaceutical compositions that include the compounds. Methods of using the Btk inhibitors are describeded, alone or in combination with other therapeutic agents, for the treatment of autoimmune diseases or conditions, heteroimmune diseases or conditions, cancer, including lymphoma, and inflammatory diseases or conditions.

特徵化學式：



式(IA)

專利案號：108121852
原申請案號：103142505
分割案
公告本
I708771

【發明摘要】

【中文發明名稱】

布魯頓氏酪胺酸激酶之抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE

【中文】

本文揭示布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)之可逆及不可逆抑制劑。亦揭示包括該等化合物之醫藥組合物。描述使用該等Btk抑制劑，單獨或與其他治療劑組合，用於治療自體免疫疾病或病狀、異種免疫疾病或病狀、包括淋巴瘤之癌症及發炎性疾病或病狀的方法。

【英文】

Disclosed herein are reversible and irreversible inhibitors of Bruton’s tyrosine kinase (Btk). Also disclosed are pharmaceutical compositions that include the compounds. Methods of using the Btk inhibitors are describeded, alone or in combination with other therapeutic agents, for the treatment of autoimmune diseases or conditions, heteroimmune diseases or conditions, cancer, including lymphoma, and inflammatory diseases or conditions.

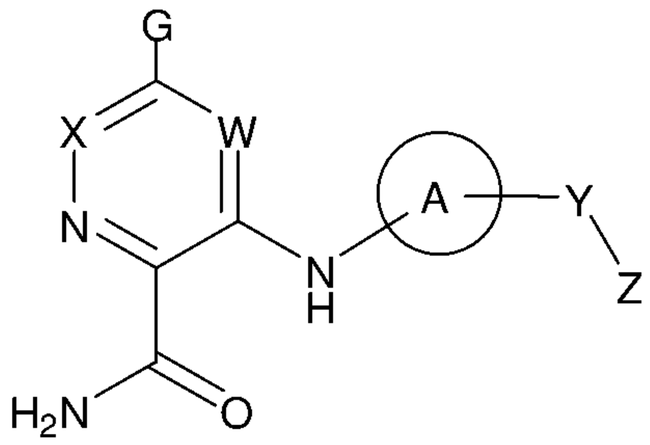
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(IA)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

布魯頓氏酪胺酸激酶之抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE

【技術領域】

本文中描述化合物、此類化合物之製備方法、含有此類化合物之醫藥組合物及藥劑以及使用此類化合物及組合物抑制酪胺酸激酶活性之方法。

【先前技術】

布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)為非受體酪胺酸激酶之Tec家族的一員，其為在除T淋巴細胞及自然殺傷細胞以外的所有造血細胞類型中表現之關鍵信號傳導酶。Btk在連接細胞表面B細胞受體(BCR)刺激至下游細胞內反應之B細胞信號傳導路徑中起重要作用。

Btk為B細胞發育、活化、信號傳導及存活之關鍵調節劑(Kurosaki, *Curr Op Imm,* **2000,** 276-281；Schaeffer及Schwartzberg, *Curr Op Imm* **2000,** 282-288)。此外，Btk在大量其他造血細胞信號傳導路徑中起作用，例如巨噬細胞中Toll樣受體(TLR)及細胞因子受體介導之TNF-α產生、肥大細胞中IgE受體(FcεRI)信號傳導、B譜系淋巴樣細胞中之Fas/APO-1細胞凋亡信號傳導之抑制及膠原蛋白刺激之血小板凝集。參見例如C. A. Jeffries等人, (2003), *Journal of Biological Chemistry* 278:26258-26264；N. J. Horwood,等人, (2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197:1603-1611；Iwaki等人 (2005), *Journal*

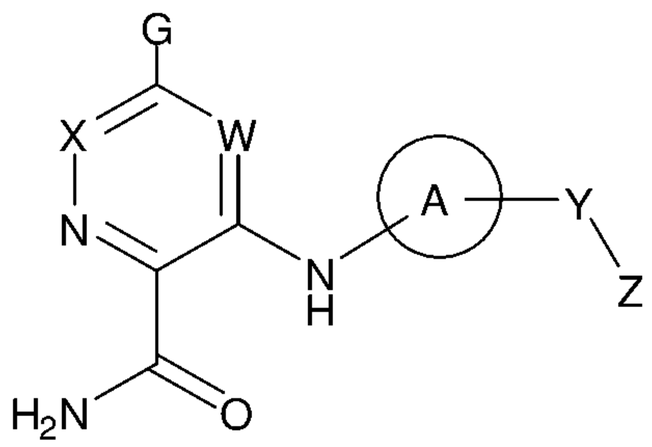
of Biological Chemistry 280(48):40261-40270；Vassilev等人 (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3):1646-1656, 及Quek等人 (1998), *Current Biology* 8(20):1137-1140。

【發明內容】

本文中描述布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)之抑制劑。本文中亦描述Btk之不可逆抑制劑。本文中亦描述Btk之可逆抑制劑。進一步描述與Btk上之半胱胺酸殘基形成共價鍵的Btk之不可逆抑制劑。本文中進一步描述其他酪胺酸激酶之不可逆抑制劑，其中其他酪胺酸激酶藉由具有可與不可逆抑制劑形成共價鍵的半胱胺酸殘基(包括Cys 481殘基)而與Btk共享同源性(此類酪胺酸激酶在本文中稱為「Btk酪胺酸激酶半胱胺酸同源物」)。

本文亦描述用於合成此類可逆或不可逆抑制劑之方法、使用此類可逆或不可逆抑制劑治療疾病(包括Btk之不可逆抑制為患病患者提供治療益處之疾病)之方法。進一步描述包括Btk之可逆或不可逆抑制劑之醫藥調配物。

在一個態樣中，本文提供一種具有以下結構之式(IA)化合物：



式(IA)；

其中：

環A為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代

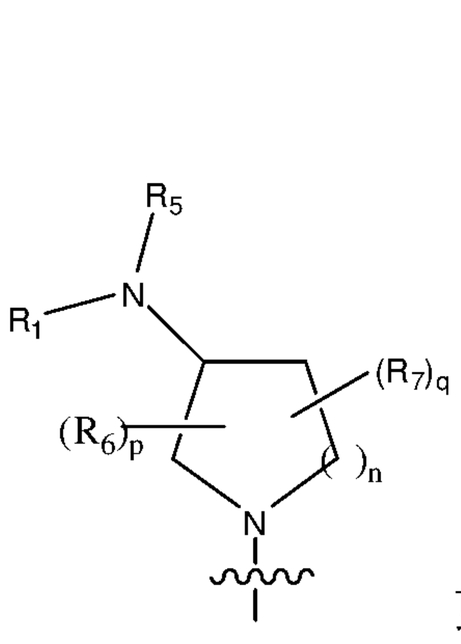
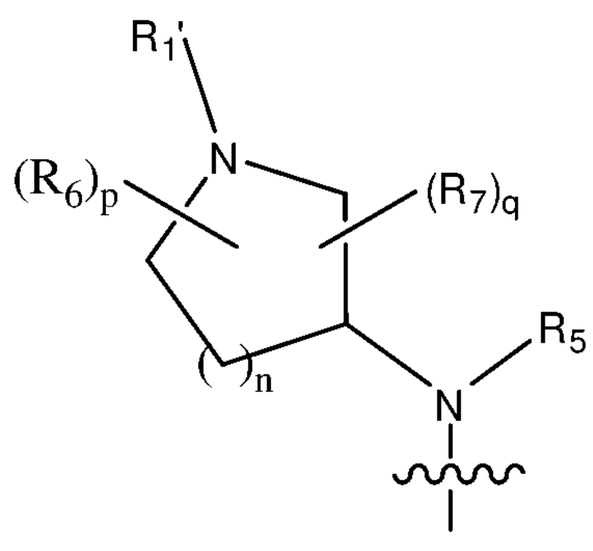
之C_1-C_{12}雜芳基；

W為-C(R_2)-或-N-；

X為-C(R_2)-或-N-；

Y視情況存在且在存在時為-CH_2O-、-OCH_2-、-OCH_2CH_2O-、-O-、-N(R_3)-、-C(O)-、-N(R_3)C(O)-、-C(O)N(R_3)-、-N(R_3)C(O)N(R_3)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R_3)$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R_3)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R_3)-、-C(=NH)N(R_3)-或經取代或未經取代之C_1-C_4伸烷基；

Z視情況存在且在存在時為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

G為  或  ；

R_1 為 -R_4 、 -CH_2R_4 、 -C(O)R_9 、 -C(O)C(O)R_9 、 -C(O)OR_4 、 -C(O)N(R_3)(R_4)或-$S(O)_2R_9$；

R_1' 為 -C(O)$R_{9'}$ 、 -C(O)C(O)R_9 、 -C(O)OR_4 、 -C(O)N(R_3)(R_4) 或 -$S(O)_2R_9$；

各R_2獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、-CN或鹵素；

各R_3獨立地為H或經取代或未經取代之C_1-C_4烷基；

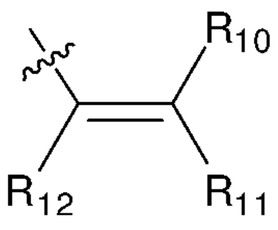
各R_4獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未

經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

R_5為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；或R_1及R_5連同其連接之氮原子組合形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；

各R_6獨立地為鹵素、-CN、-OH、-NH_2、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或-$N(R_3)_2$；或R_1及R_6組合形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；

各R_7獨立地為鹵素、-CN、-OH、-NH_2、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或-$N(R_3)_2$；

R_9為-R_4或  ；

R_{10}為H、鹵素、-CN或-L_1-L_2；

R_{11}及R_{12}獨立地為H、鹵素、-CN或-L_1-L_2；或R_{11}與R_{12}一起形成一鍵；

各L_1視情況存在且在存在時各L_1獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基、-C(=O)-、-O-或-S-；

各L_2獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經

取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基或-$N(R_{13})_2$；

各R_{13}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_7雜環烷基、C_6-C_{12}芳基或C_1-C_{12}雜芳基；

n為0-3；

p為0-3；且

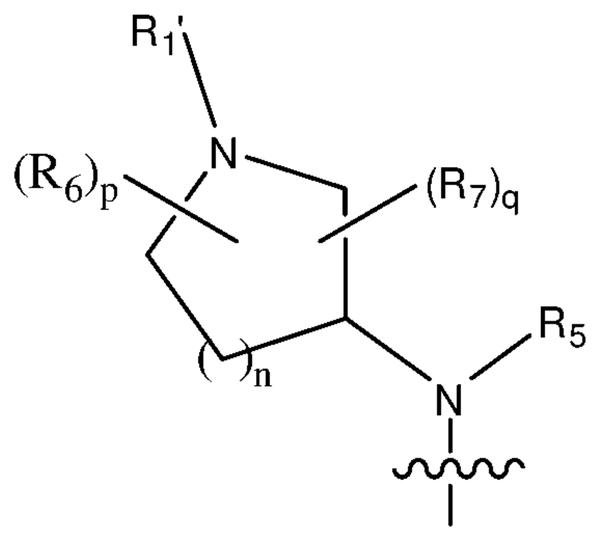
q為0-3；

或其醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥；

其限制條件為

i)當W為N且R_1為H、t-Boc或-C(O)-CH=CH_2時，X不為C-Et或N；

且

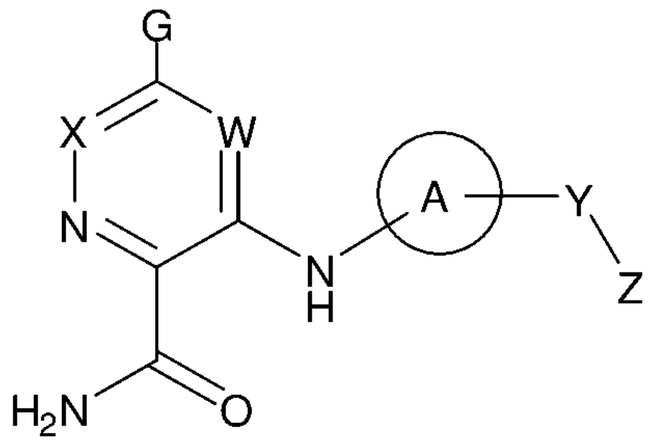


ii)當W為N，G為 時，X為CH或N；

iii)當W為N且X為CH時，R_1'不為-C(O)Me或t-Boc；且

iv)當n為0時，p及q各獨立地為0、1或2。

在另一個態樣中，本文提供具有以下結構之式(I)化合物：



式(I)；

其中：

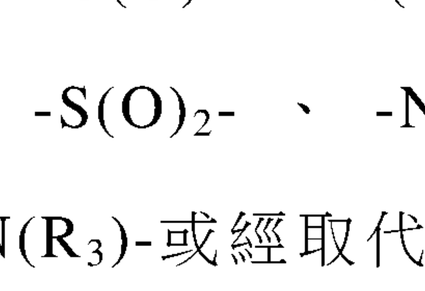
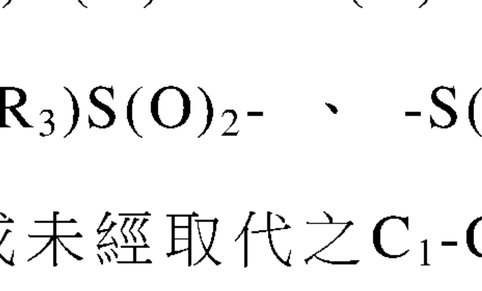
環A為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

W為-C(R_2)-或-N-；

X為-C(R_2)-或-N-；

Y視情況存在且在存在時為-CH_2O-、-OCH_2-、-OCH_2CH_2O-、-O-、-N(R_3)-、-C(O)-、-N(R_3)C(O)-、-C(O)N(R_3)-、-N(R_3)C(O)N(R_3)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R_3)$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R_3)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R_3)-或經取代或未經取代之C_1-C_4伸烷基；

Z視情況存在且在存在時為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

G為  或  ；

R_1為-R_4、-CH_2R_4、-C(O)R_9、-C(O)C(O)R_9、-C(O)OR_4、-C(O)N(R_3)(R_4)或-$S(O)_2R_9$；

各R_2獨立地為H、-CN或鹵素；

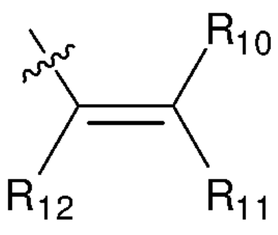
各R_3獨立地為H或經取代或未經取代之C_1-C_4烷基；

各R_4獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

R_5為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；或R_1及R_5連同其連接之氮原子組合形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；

各R_6獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-NH_2$、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或$-N(R_3)_2$；或R_1及R_6組合形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；

各R_7獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-NH_2$、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或$-N(R_3)_2$；

R_9為$-R_4$或  ；

R_{10}為H、鹵素、-CN或$-L_1$-L_2；

R_{11}及R_{12}獨立地為H、鹵素、-CN或$-L_1$-L_2；或R_{11}與R_{12}一起形成一鍵；

各L_1視情況存在且在存在時各L_1獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之

C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基、-C(=O)-、-O-或-S-；

各L_2獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基或-$N(R_{13})_2$；

各R_{13}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_7雜環烷基、C_6-C_{12}芳基或C_1-C_{12}雜芳基；

p為0-3；且

q為0-3；

或其醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥。

在一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中環A為苯基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中Y不存在、為-CH_2O-、-OCH_2-、-O-、-$N(R_3)$-、-C(O)-、-$N(R_3)C(O)$-、-$C(O)N(R_3)$-或經取代或未經取代之C_1-C_4伸烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中Y不存在、為-C(O)-或-$C(O)N(R_3)$-。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中Z為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中R_1為-$C(O)R_9$。在另一個實施例中，為如

下式(IA)或(I)化合物，其中R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。

在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中環A為吡啶基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中Y不存在、為-CH_2O-、-OCH_2-、-O-、-$N(R_3)$-、-C(O)-、-$N(R_3)C(O)$-、-$C(O)N(R_3)$-或經取代或未經取代之C_1-C_4伸烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中Y不存在、為-C(O)-或-$C(O)N(R_3)$-。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中Z為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中R_1為-$C(O)R_9$。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。

在前述實施例之另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中X為-C(H)-。在前述實施例之另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中X為-N-。在前述實施例之另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中W為-C(H)-。在前述實施例之另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中W為-N-。

在另一個態樣中，為一種醫藥組合物，其包含治療有效量之式(IA)或(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥及醫藥學上可接受之賦形劑。在一個實施例中，包含式(IA)或(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可

接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥的醫藥組合物係針對選自經口投與、非經腸投與、經頰投與、經鼻投與、局部投與或直腸投與之投與途徑而調配。

在另一個態樣中，為一種用於治療自體免疫疾病或病狀之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(IA)或(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。在一個實施例中，自體免疫疾病係選自類風濕性關節炎或狼瘡。在又一個態樣中，為一種用於治療自體免疫疾病或病狀之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(IA)或(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。在又一個實施例中，為一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(IA)或(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。在一個實施例中，癌症為B細胞增殖病症。在另一個實施例中，B細胞增殖病症為彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤或慢性淋巴球性白血病。

在又一個態樣中，為一種用於治療肥大細胞增多症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。

在另一個態樣中，為一種用於治療骨質疏鬆症或骨骼再吸收障礙之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。

在另一個態樣中，為一種用於治療發炎性疾病或病狀之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。

本文中涵蓋上文針對各種變數所述之基團的任何組合。應瞭解，一般技術者可選擇本文所提供之化合物上之取代基及取代模式以提供化學穩定且可藉由此項技術中已知之技術合成的化合物以及本文所闡述之化合物。

在另一個態樣中，提供醫藥組合物，其包括治療有效量之至少一種本文中之任何化合物或醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。在某些實施例中，本文中所提供之組合物進一步包括醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑及/或黏合劑。

提供針對藉由適當途徑及方式投與而調配之醫藥組合物，其含有有效濃度之一或多種本文所提供之化合物，或其醫藥學上有效衍生物，其傳遞有效治療、預防或改善受酪胺酸激酶活性調節或以其他方式影響或酪胺酸激酶活性相關之疾病、病症或病狀的一或多種症狀之量。有效量及濃度有效改善本文所揭示之任一疾病、病症或病狀的任一症狀。

在某些實施例中，本文提供一種醫藥組合物，其含有：i)生理學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑；及ii)一或多種本文所提供之化合物。

在一個態樣中，本文提供用於治療患者之方法，其藉由投與本文所提供之化合物。在一些實施例中，本文提供一種抑制患者中諸如

Btk之酪胺酸激酶活性或治療患者中將得益於諸如Btk之酪胺酸激酶抑制之疾病、病症或病狀的方法，其包括向該患者投與治療有效量之至少一種本文中之任何化合物或醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。

在另一個態樣中，本文提供本文所揭示之化合物之用途，其用於抑制布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)活性或治療將得益於布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)活性抑制之疾病、病症或病狀。

在一些實施例中，本文所提供之化合物係投與人類。

在一些實施例中，本文所提供之化合物係經口投與。

在其他實施例中，本文所提供之化合物用於調配用於抑制酪胺酸激酶活性之藥劑。在一些其他實施例中，本文所提供之化合物用於調配用於抑制布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)活性之藥劑。

提供包括包裝材料、包裝材料內本文所提供之有效抑制諸如Btk之酪胺酸激酶活性的化合物或組合物或其醫藥學上可接受之衍生物以及標籤的製品，該標籤指示該化合物或組合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物用於抑制諸如Btk之酪胺酸激酶活性。

在另一個態樣中，本文提供一種用於抑制有需要之個體中之布魯頓氏酪胺酸激酶的方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之具有式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之結構的至少一種化合物的組合物。在一些實施例中，有需要之個體罹患自體免疫疾病，例如發炎性腸病、關節炎、狼瘡、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾氏病(Still's disease)、幼年

期關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫斯氏病(Graves' disease)、休格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、多發性硬化症、格-巴二氏症候群(Guillain-Barré syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、斜視眼陣攣-肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、自體免疫肝炎、腹腔病、古德巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顳動脈炎、溫自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、普禿、白塞氏病(Behçet's disease)、慢性疲勞、自主神經失調、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、神經肌強直、硬皮病或外陰疼痛。

在其他實施例中，有需要之個體罹患異種免疫病狀或疾病，例如移植物抗宿主疾病、移植、輸注、全身性過敏反應、過敏、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎或異位性皮炎。

在某些實施例中，有需要之個體罹患發炎性疾病，例如哮喘、闌尾炎、瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜

脈炎、局部肺炎、肺炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、陰道炎、脈管炎或外陰炎。

在其他實施例中，有需要之個體罹患癌症。在一個實施例中，癌症為B細胞增殖病症，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，在個體罹患癌症時，除了以上提及之化合物中之一者外，向該個體投與抗癌劑。在一個實施例中，抗癌劑為有絲分裂原活化之蛋白激酶信號傳導抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或LY294002。

在其他實施例中，有需要之個體罹患血栓栓塞病症，例如心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後之再閉塞、血管成形術後之再狹窄、主動脈冠狀動脈繞道後之再閉塞、主動脈冠狀動脈繞道後之再狹窄、中風、暫時局部缺血、周邊動脈閉塞病症、肺栓塞或深靜脈血栓。

在另一個態樣中，本文提供一種用於治療自體免疫疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-

(VIb)之結構的化合物的組合物。在一個實施例中，該自體免疫疾病為關節炎。在另一個實施例中，該自體免疫疾病為狼瘡。在一些實施例中，該自體免疫疾病為發炎性腸病(包括克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾氏病、幼年期關節炎、狼瘡、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、奧德氏甲狀腺炎、格雷夫斯氏病、休格連氏症候群、多發性硬化症、格-巴二氏症候群、急性播散性腦脊髓炎、艾迪森氏病、斜視眼陣攣-肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、自體免疫肝炎、腹腔病、古德巴士德氏症候群、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特氏症候群、高安氏動脈炎、顳動脈炎、溫自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病、牛皮癬、普禿、白塞氏病、慢性疲勞、自主神經失調、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、神經肌強直、硬皮病或外陰疼痛。

在另一個態樣中，本文提供一種用於治療異種免疫病狀或疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物的組合物。在一些實施例中，該異種免疫病狀或疾病為移植物抗宿主疾病、移植、輸注、全身性過敏反應、過敏、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎或異位性皮炎。

在另一個態樣中，本文提供一種用於治療發炎性疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)

之結構的化合物的組合物。在一些實施例中，該發炎性疾病為哮喘、發炎性腸病(包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、闌尾炎、瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、局部肺炎、肺炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、陰道炎、脈管炎或外陰炎。

在另一個態樣中，本文提供一種用於治療癌症之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物的組合物。在一個實施例中，癌症為B細胞增殖病症，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫病。在一些實施例中，在個體罹患癌症時，除了以上提及之化合物中之一者外，向該個體投與抗癌劑。在一個實施例中，抗癌劑為有絲分裂原活化之蛋白激

酶信號傳導抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素或LY294002。

在另一個態樣中，本文提供一種用於治療血栓栓塞病症之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物的組合物。在一些實施例中，該血栓栓塞病症為心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後之再閉塞、血管成形術後之再狹窄、主動脈冠狀動脈繞道後之再閉塞、主動脈冠狀動脈繞道後之再狹窄、中風、暫時局部缺血、周邊動脈閉塞病症、肺栓塞或深靜脈血栓。

在另一個態樣中，本文提供一種用於治療自體免疫疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物。在一個實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式形成共價鍵。在其他或替代實施例中，化合物不可逆地抑制其共價結合之布魯頓氏酪胺酸激酶。在另一或替代實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

在另一個態樣中，本文提供一種用於治療異種免疫病狀或疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物。在一個實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式形成共價鍵。在其他或替代實施例中，化合物不可逆地抑制其共價結合之布魯頓氏酪胺酸激酶。在另一

或替代實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

在另一個態樣中，本文提供一種用於治療發炎性疾病之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物。在一個實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式形成共價鍵。在其他或替代實施例中，化合物不可逆地抑制其共價結合之布魯頓氏酪胺酸激酶。在另一或替代實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基形成共價鍵。在又一個態樣中，本文提供一種用於治療癌症之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物。在一個實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式形成共價鍵。在其他或替代實施例中，化合物不可逆地抑制其共價結合之布魯頓氏酪胺酸激酶。在另一或替代實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

在另一個態樣中，本文提供一種用於治療血栓栓塞病症之方法，其藉由向有需要之個體投與含有治療有效量之與布魯頓氏酪胺酸激酶形成共價鍵之化合物的組合物。在一個實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶之活化形式形成共價鍵。在其他或替代實施例中，化合物不可逆地抑制其共價結合之布魯頓氏酪胺酸激酶。在另一或替代實施例中，該化合物與布魯頓氏酪胺酸激酶上之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

在另一個態樣中，為用於在哺乳動物中調節，包括不可逆地抑制Btk或其他酪胺酸激酶活性之方法，其中其他酪胺酸激酶藉由具有

可與至少一種本文中描述之不可逆抑制劑形成共價鍵的半胱胺酸殘基(包括Cys 481殘基)而與Btk共享同源性，該方法包含至少向該哺乳動物投與有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物一次。在另一個態樣中，為用於在哺乳動物中調節，包括可逆或不可逆地抑制Btk活性之方法，其包含向該哺乳動物至少投與有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物一次。在另一個態樣中，為用於治療Btk依賴性或Btk介導性病狀或疾病的方法，其包含至少向該哺乳動物投與有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物一次。

在另一個態樣中，為用於治療發炎之方法，其包含至少向該哺乳動物投與有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物一次。

另一個態樣為用於治療癌症之方法，其包含至少向該哺乳動物投與有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物一次。癌症類型可包括(但不限於)胰臟癌及其他實體或血液腫瘤。

在另一個態樣中，為用於治療呼吸疾病之方法，其包含至少向該哺乳動物投與有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物一次。在此態樣之另一實施例中，呼吸疾病為哮喘。在此態樣之另一實施例中，呼吸疾病包括(但不限於)成人呼吸窘迫症候群及過敏性(外因

性)哮喘、非過敏性(內因性)哮喘、急性重度哮喘、慢性哮喘、臨床哮喘、夜間哮喘、過敏原誘發之哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、運動誘發之哮喘、等二氧化碳過度通氣、兒童發作型哮喘、成人發作型哮喘、咳嗽變異性哮喘、職業性哮喘、類固醇抵抗型哮喘及季節性哮喘。

在另一個態樣中，為用於預防類風濕性關節炎及骨關節炎之方法，其包含至少向該哺乳動物投與有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物一次。

在另一個態樣中，為用於治療皮膚之發炎性反應之方法，其包含至少向該哺乳動物投與有效量之至少一種具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的化合物一次。皮膚之此類發炎性反應包括例如皮炎、接觸性皮炎、濕疹、風疹、紅斑痤瘡及疤痕。在另一個態樣中，為用於減少皮膚、關節或其他組織或器官中之牛皮癬性病變之方法，其包含向該哺乳動物投與有效量之具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之結構的第一化合物。

在另一個態樣中，為式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物的用途，其用於製造供治療動物之發炎性疾病或病狀的藥劑，其中Btk或其他酪胺酸激酶活性對該疾病或病狀之病理及/或症狀有影響，其中其他酪胺酸激酶藉由具有可與至少一種本文中描述之不可逆抑制劑形成共價鍵之半胱胺酸殘基(包括Cys 481殘基)而與Btk共享同源性。在此態樣之一個實施例中，酪胺酸激酶蛋白為Btk。在此態樣之另一或其他實施例中，發炎

性疾病或病狀為呼吸、心血管或增生性疾病。

在任一以上提及之態樣中，為其中投藥為經腸、非經腸或兩者皆有之其他實施例，且其中(a)有效量之化合物全身性投與哺乳動物；(b)有效量之化合物經口投與哺乳動物；(c)有效量之化合物經靜脈內投與哺乳動物；(d)有效量之化合物藉由吸入投與；(e)有效量之化合物藉由經鼻投藥投與；或(f)有效量之化合物藉由注射投與哺乳動物；(g)有效量之化合物局部(真皮)投與哺乳動物；(h)有效量之化合物藉由經眼投藥投與；或(i)有效量之化合物經直腸投與哺乳動物。

在任一以上提及之態樣中，為包含有效量之化合物單次投藥的其他實施例，其包括如下其他實施例，其中：(i)化合物投與哺乳動物一次；(ii)在一天跨度內化合物投與哺乳動物多次；(iii)化合物不斷地投與哺乳動物；或(iv)化合物連續投與哺乳動物。

在任一以上提及之態樣中，為包含有效量之化合物多次投藥之其他實施例，其包括如下其他實施例，其中：(i)化合物以單一劑量投與；(ii)多次投藥之間的時間為每6小時；(iii)化合物每8小時投與哺乳動物。在其他或替代實施例中，該方法包含藥物假期，其中將化合物之投與暫時暫停或將化合物之投與劑量暫時降低；在藥物假期結束時，恢復化合物之給藥。藥物假期之長度可在2天至1年之間變化。

在涉及治療增生性病症(包括癌症)之任一以上提及之態樣中，為包含投與至少一種選自由以下組成之群之其他藥劑的其他實施例：阿侖單抗(alemtuzumab)、三氧化二砷、天冬醯胺酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化)、貝伐單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、基於鉑之化合物(諸如順鉑(cisplatin))、克拉屈濱(cladribine)、道諾黴素

(daunorubicin)/小紅莓(doxorubicin)/艾達黴素(idarubicin)、伊立替康(irinotecan)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、甲胺喋呤(methotrexate)、Paclitaxel™、紫杉醇、替莫唑胺(temozolomide)、硫鳥嘌呤或包括激素之藥物類別(抗雌激素、抗雄激素或促性腺激素釋放激素類似物)、干擾素(諸如α干擾素)、氮芥(諸如白消安(busulfan)或美法侖(melphalan)或二氯甲二乙胺)、類視黃素(諸如維甲酸)、拓撲異構酶抑制劑(諸如伊立替康或拓撲替康(topotecan))、酪胺酸激酶抑制劑(諸如吉非替尼(gefinitinib)或伊馬替尼(imatinib))或治療由此類療法誘發之徵象或症狀之藥劑(包括別嘌醇(allopurinol)、非格司亭(filgrastim)、格拉司瓊(granisetron)/昂丹司瓊(ondansetron)/帕洛諾司瓊(palonosetron)、屈大麻酚(dronabinol))。

在涉及預防或治療Btk依賴性或酪胺酸激酶介導性疾病或病狀的任一以上提及之態樣中，為包含藉由篩選酪胺酸激酶基因單體型鑑別患者之其他實施例。在其他或替代實施例中，酪胺酸激酶基因單體型為酪胺酸激酶路徑基因，而在其他或替代實施例中，酪胺酸激酶基因單體型為Btk單體型。

在另一或替代實施例中，式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物為布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)之可逆抑制劑，而在其他或替代實施例中，此類可逆抑制劑對Btk具選擇性。在其他或替代實施例中，此類抑制劑在酶分析中具有10 μM以下之IC_{50}。在一個實施例中，Btk可逆抑制劑具有低於1 μM之IC_{50}，且在另一個實施例中，低於0.25 μM。

在其他或替代實施例中，式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、

(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非Itk之選擇性可逆抑制劑。在其他或替代實施例中，式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非Lck之選擇性可逆抑制劑。在其他或替代實施例中，式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非ABL之選擇性可逆抑制劑。在其他或替代實施例中，式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非CMET之選擇性可逆抑制劑。在其他或替代實施例中，式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非EGFR之選擇性可逆抑制劑。在其他或替代實施例中，式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非Lyn之選擇性可逆抑制劑。

在其他或替代實施例中，可逆Btk抑制劑亦為EGFR抑制劑。

在另一或替代實施例中，式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物為布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)之不可逆抑制劑，而在其他或替代實施例中，此類不可逆抑制劑對Btk具選擇性。在其他或替代實施例中，此類抑制劑在酶分析中具有10 μM以下之IC_{50}。在一個實施例中，Btk不可逆抑制劑具有低於1 μM之IC_{50}，且在另一個實施例中，低於0.25 μM。

在其他或替代實施例中，式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非Itk之選擇性不可逆抑制劑。在其他或替代實施例中，式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非Lck之選擇性不可逆抑制劑。在其他或替代實施例中，式

(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非ABL之選擇性不可逆抑制劑。在其他或替代實施例中，式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非CMET之選擇性不可逆抑制劑。在其他或替代實施例中，式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非EGFR之選擇性不可逆抑制劑。在其他或替代實施例中，式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物為Btk而非Lyn之選擇性不可逆抑制劑。

在其他或替代實施例中，不可逆Btk抑制劑亦為EGFR抑制劑。

本文中所描述之方法及組合物之其他目標、特徵及優勢將根據以下實施方式變得顯而易見。然而，應瞭解，實施方式及特定實例儘管指示特定實施例，但僅為了說明而給出，因為熟習此項技術者將自此實施方式顯而易見在本發明精神及範疇內之各種變化及修改。本文中所用之章節標題僅出於組織目的而不應被視為限制所述主題。為了任何目的，本申請案中所引用之所有文獻或部分文獻(包括(但不限於)專利、專利申請案、文章、書籍、手冊及論文)明確地以全文引用的方式併入本文中。

某些術語

除非另有定義，否則本文所用之所有科技術語均具有與熟習所主張之主題所屬技術者通常所瞭解相同之含義。在對於本文中之術語存在複數個定義之情況下，以此章節中之定義為準。在提及URL或其他此類識別符或位址之情況下，應瞭解，雖然此類標識符可改變且網

際網路上之特定資訊可變來變去，但可藉由搜索網際網路尋找同等資訊。對其之提及證實此類資訊之可獲得性及公眾傳播。

應瞭解，以上一般描述及以下詳細描述僅為例示性及解釋性的且不限制所主張之任何主題。在本申請案中，除非另外明確陳述，否則單數之使用包括複數。必須指出，除非上下文另外清楚規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。在本申請案中，除非另有陳述，否則「或」之使用意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」)之使用不具限制性。

本文中所用之章節標題僅出於組織目的而不應被視為限制所述主題。為了任何目的，本申請案中所引用之所有文獻或部分文獻(包括(但不限於)專利、專利申請案、文章、書籍、手冊及論文)明確地以全文引用的方式併入本文中。

標準化學術語之定義可見於參考著作中，該等參考著作包括Carey及Sundberg「ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第4版」A卷(2000)及B卷(2001), Plenum Press, New York。除非另外指示，否則採用此項技術之技能內的質譜分析、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習知方法。除非提供特定定義，否則本文中所描述之聯合分析化學、合成有機化學以及藥物及醫藥化學所採用之命名法及其實驗室程序與技術為此項技術中已知之命名法及實驗室程序與技術。標準技術可用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及傳遞以及患者治療。對重組DNA、寡核苷酸合成以及組織培養

及轉型可使用標準技術(例如電穿孔、脂質體轉染)。反應及純化技術可例如使用製造商規格或如此項技術中通常所實現或如本文所述之套組來進行。以上技術及程序一般可藉由此項技術中熟知之習知方法及如本說明書通篇中所引用且論述之各個一般性及較特定之參考文獻中所述來進行。

應瞭解，本文中所描述之方法及組合物不限於本文中所描述之特定方法、方案、細胞株、構築體及試劑且因此可能不同。亦應瞭解，本文中所用之術語僅出於描述特定實施例之目的而並不意欲限制本文中所描述之方法及組合物之範疇，該範疇將僅由隨附申請專利範圍限制。

本文中所提及之所有公開案及專利均以全文引用的方式併入本文中，以達成描述及揭示例如所述公開案中所描述之構築體及方法的目的，該等構築體及方法可結合本文所描述之方法、組合物及化合物一起使用。案僅僅提供本文中論述之公開在本申請案之申請日之前的揭示內容。在本文中不應理解為承認由於先前發明或因任何其他原因，本文中描述之本發明人無權先於此類揭示內容。

「烷基」係指僅僅由碳及氫原子組成，不含不飽和，具有一至十五個碳原子(例如C_1-C_{15}烷基)之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如C_1-C_{13}烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如C_1-C_8烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如C_5-C_{15}烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如C_5-C_8烷基)。烷基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(異丙

基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基及其類似基團。除非本說明書中特定另外說明，烷基視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

烷基亦可為具有1至6個碳原子之「低碳烷基」。

如本文所用，C_1-C_x包括C_1-C_2、C_1-C_3……C_1-C_x。

「烯基」係指僅僅由碳及氫原子組成，含有至少一個雙鍵，且具有兩至十二個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含兩至八個碳原子。在其他實施例中，烯基包含兩至四個碳原子。烯基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙烯基(ethenyl)(亦即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及其類似基團。除非本說明書另外特定說明，否則烯基視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷

基。

「炔基」係指僅僅由碳及氫原子組成，含有至少一個參鍵，具有兩至十二個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，炔基包含兩至八個碳原子。在其他實施例中，炔基具有兩至四個碳原子。炔基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非本說明書中另外特定說明，否則炔基視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指連接分子之其餘部分至基團，僅僅由碳及氫組成，不含不飽和且具有一至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及基團的連接點可經由伸烷基鏈中之碳或經由鏈內之任兩個碳。除非本說明書另外特定說明，否則伸烷基鏈視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-$

$S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基。

「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指連接分子之其餘部分至基團，僅僅由碳及氫組成，含有至少一個雙鍵且具有兩至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈，例如伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基及其類似基團。伸烯基鏈經由雙鍵或單鍵連接至分子之其餘部分且經由雙鍵或單鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及基團的連接點可經由鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本說明書中另外特定說明，否則伸烯基鏈視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、側氧基、硫酮基、三甲基矽烷基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，且其中除非另外指示，否則以上各取代基未經取代。

「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而衍生於芳族單環或多環烴環系統之基團。芳族單環或多環烴環系統僅僅含有氫及碳，六至十八個碳原子，其中環系統中至少一個環完全不飽和，亦即其含有根據休克爾理論(Hückel theory)之環狀、非定域$(4n+2)\pi$-電子系統。芳基包括(但不限於)諸如苯基、茀基及萘基之基團。除非本說明書中另外特定說明，否則術語「芳基」或字首「芳」(諸如「芳烷基」中)

意謂包括視情況經一或多個獨立地選自以下各基之取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（其中t為1或2）、$-R^b-S(O)_tOR^a$（其中t為1或2）及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$（其中t為1或2），其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基(視情況經一或多個鹵基取代)、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指示，否則以上各取代基未經取代。

「芳烷基」係指式$-R^c-$芳基之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分如上文針對伸烷基鏈所描述視情況經取代。芳烷基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。

「芳烯基」係指式$-R^d-$芳基之基團，其中R^d為如上所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分如上針對伸烯基所定義視情況經取代。

「芳炔基」係指式$-R^e-$芳基之基團，其中R^e為如上所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳炔

基之伸炔基鏈部分如上針對伸炔基鏈所定義視情況經取代。

「碳環基」係指僅僅由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基，其包括稠合或橋接環系統，具有三至十五個碳原子。在某些實施例中，碳環基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，碳環基包含五至七個碳原子。碳環基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。碳環基視情況飽和(亦即僅僅含有單一C-C鍵)或不飽和(亦即含有一或多個雙鍵或參鍵)。完全飽和碳環基亦稱為「環烷基」。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包括例如金剛烷基、降冰片烷基(亦即雙環[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及其類似基團。除非本說明書中另外特定說明，否則術語「碳環基」意謂包括視情況經一或多個獨立地選自以下各基之取代基取代之碳環基：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-SR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷

基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指示，否則以上各取代基未經取代。

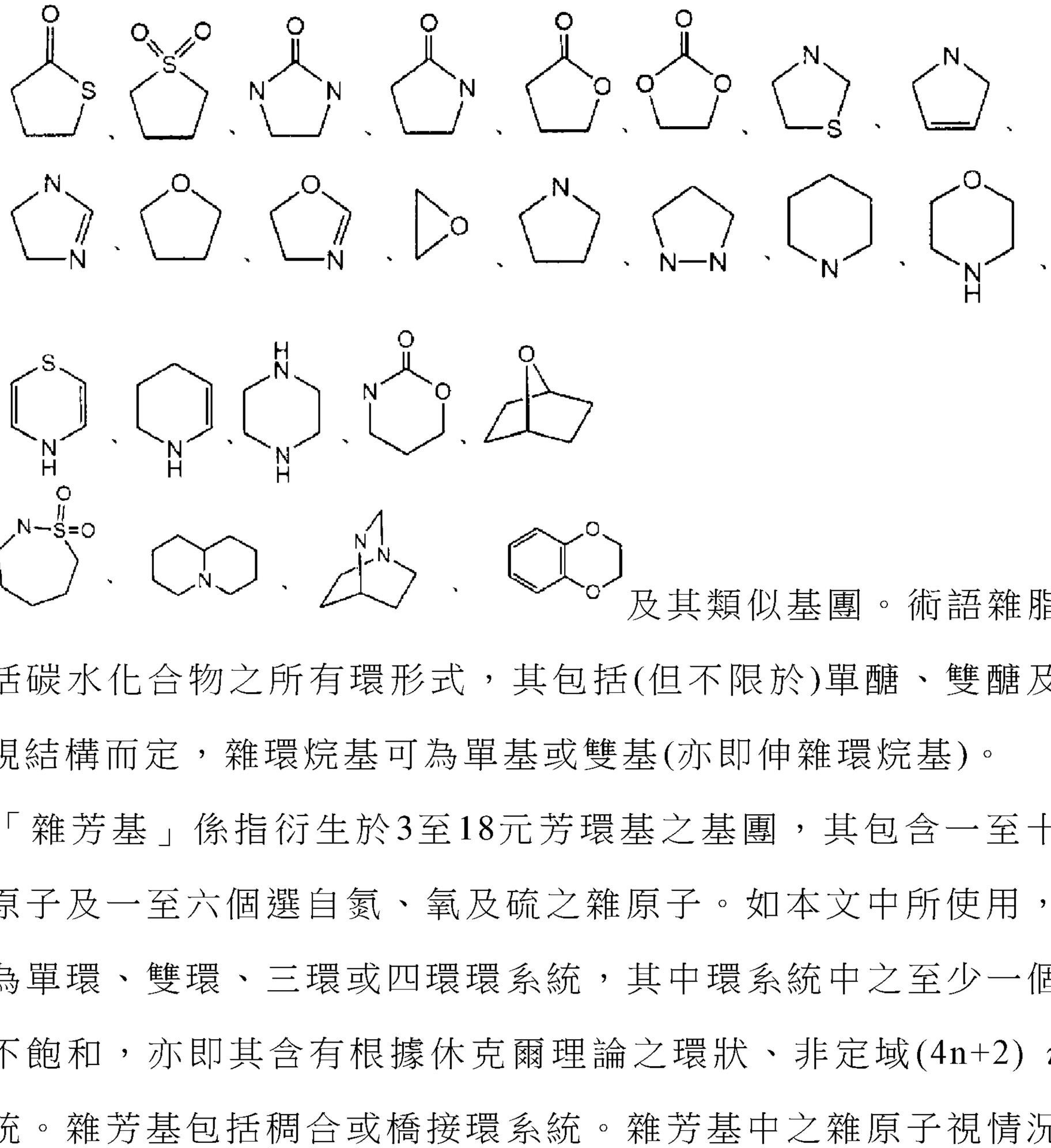
「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

術語「鹵烷基」、「鹵烯基」、「鹵炔基」及「鹵烷氧基」包括其中至少一個氫經鹵素原子置換之烷基、烯基、炔基及烷氧基結構。在兩個或兩個以上氫原子經鹵素原子置換之某些實施例中，鹵素原子均彼此相同。在兩個或兩個以上氫原子經鹵素原子置換之其他實施例中，鹵素原子並非均彼此相同。

「氟烷基」係指如上所定義之烷基經一或多個如上所定義之氟基取代，例如三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似基團。氟烷基之烷基部分如上針對烷基所定義視情況經取代。

如本文所使用之術語「非芳族雜環」、「雜環烷基」或「雜脂環」係指其中形成環之一或多個原子為雜原子的非芳族環。「非芳族雜環」或「雜環烷基」係指包括至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的環烷基。基團可與芳基或雜芳基稠合。雜環烷基環可由三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或九個以上原子形成。雜環烷基環可視情況經取代。在某些實施例中，非芳族雜環含有一或多個羰基或硫羰基，諸如含側氧基及硫基之基團。雜環烷基之實例包括(但不限於)內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺、環狀胺基甲酸酯、四氫硫代哌喃、4H-哌喃、四氫哌喃、哌啶、1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二氧雜環己烯、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧硫吅、1,4-噁噻

吡、1,4-氧硫呫、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、丁二醯亞胺、巴比妥酸(barbituric acid)、硫基巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、嗎啉、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、四氫噻吩、四氫呋喃、吡咯啉、吡咯啶、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、吡唑啉、吡唑啶、咪唑啉、咪唑啶、1,3-間二氧雜環戊烯、1,3-二氧雜環戊烷、1,3-二噻吩、1,3-二硫雜環戊烷、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶及1,3-氧硫雜環戊烷。亦稱為非芳族雜環之雜環烷基之說明性實例包括：



及其類似基團。術語雜脂環亦包括碳水化合物之所有環形式，其包括(但不限於)單醣、雙醣及寡醣。視結構而定，雜環烷基可為單基或雙基(亦即伸雜環烷基)。

「雜芳基」係指衍生於3至18元芳環基之基團，其包含一至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子。如本文中所使用，雜芳基為單環、雙環、三環或四環環系統，其中環系統中之至少一個環完全不飽和，亦即其含有根據休克爾理論之環狀、非定域(4n+2) π電子系統。雜芳基包括稠合或橋接環系統。雜芳基中之雜原子視情況氧

化。一或多個氮原子若存在則視情況四級銨化。雜芳基經由環之任何原子連接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮呯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并間二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl)(苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、咔啉基、環戊并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氫苯并[h]咔啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并[1,2-c]噠嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]噠嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲哚嗪基、異噁唑基、5,8-亞甲基-5,6,7,8-二氫喹唑啉基、嗪啶基、1,6-嗪啶酮基、噁二唑基、2-氧氮呯基、噁唑基、環氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1*H*-吡咯基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-二氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯并[4,5]噻吩并[2,3-

d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,5-c]噠嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl)(亦即噻吩基(thienyl))。除非本說明書中另外特定說明，否則術語「雜芳基」意謂包括如上所定義之雜芳基，其視情況經一或多個選自以下各基之取代基取代：烷基、烯基、炔基、鹵基、氟烷基、鹵烯基、鹵炔基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之碳環基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳基烷基、$-R^b-OR^a$、$-R^b-SR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t為1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t為1或2)及$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t為1或2)，其中各R^a獨立地為氫、烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，各R^b獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且R^c為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另外指示，否則以上各取代基未經取代。

「*N*-雜芳基」係指如上所定義之雜芳基，其含有至少一個氮且其中雜芳基與分子其餘部分之連接點係經由雜芳基中之氮原子。*N*-雜芳基如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

「*C*-雜芳基」係指如上所定義之雜芳基，且其中雜芳基與分子

其餘部分之連接點係經由雜芳基中之碳原子。*C*-雜芳基如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

「雜芳基烷基」係指式-R^c-雜芳基之基團，其中R^c為如上所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則雜芳基在氮原子視情況連接至烷基。雜芳基烷基之伸烷基鏈如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分如上針對雜芳基所定義視情況經取代。

「硫基」係指-S-基團。

「亞碸基」係指-S(=O)-基團。

「磺醯基」係指-$S(=O)_2$-基團。

「胺基」係指-NH_2基團。

「氰基」係指-CN基團。

「硝基」係指-NO_2基團。

「氧雜」係指-O-基團。

「側氧基」係指=O基團。

「亞胺基」係指=NH基團。

「硫酮基」係指=S基團。

「烷氧基」係指(烷基)O-基團，其中烷基如本文所定義。

「芳氧基」係指(芳基)O-基團，其中芳基如本文所定義。

「環烷基烷基」意謂經環烷基取代之如本文所定義之烷基。非限制性環烷基烷基包括環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基及其類似基團。

如本文所使用之術語「雜烷基」、「雜烯基」及「雜炔基」包括

視情況經取代之烷基、烯基及炔基，其中一或多個骨架鏈原子為雜原子，例如氧、氮、硫、矽、磷或其組合。雜原子可置於雜烷基之任何內部位置處或在雜烷基與分子其餘部分連接之位置處。實例包括(但不限於) $-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$ 及 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$。此外，至多兩個雜原子可相連，諸如$-CH_2-NH-OCH_3$及$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。

術語「雜原子」係指除碳或氫以外的原子。雜原子通常獨立地選自氧、硫、氮、矽及磷，但不限於此等原子。在存在兩個或兩個以上雜原子之實施例中，該兩個或兩個以上雜原子可彼此相同，或該兩個或兩個以上雜原子中之一些或所有可各自不同於其他雜原子。

術語「鍵」或「單鍵」係指當藉由鍵接合之原子視為較大子結構之一部分時，兩個原子或兩個部分之間的化學鍵。

「異氰酸酯基」係指「-NCO」基團。

「異硫氰基」係指「-NCS」基團。

術語「部分」係指分子之特定區段或官能基。化學部分為嵌入或附加至分子之通常公認之化學實體。

「硫代烷氧基」或「烷硫基」係指-S-烷基。

「烷基硫烷基」係指經-S-烷基取代之烷基。

如本文所使用之術語「O-羧基」或「醯氧基」係指式$RC(=O)O-$之基團。

「羧基」意謂-C(O)OH基團。

如本文所使用之術語「乙醯基」係指式-C(=O)CH_3之基團。

「醯基」係指基團-C(O)R。

如本文所使用，術語「三鹵甲烷磺醯基」係指式$X_3CS(=O)_2$-之基團，其中X為鹵素。

「氰基烷基」意謂經至少一個氰基取代之如本文所定義之烷基。

如本文所使用之術語「N-磺醯胺基」或「磺醯基胺基」係指式$RS(=O)_2NH$-之基團。

如本文所使用之術語「O-胺甲醯基」係指式-OC(=O)NR_2之基團。

如本文所使用之術語「N-胺甲醯基」係指式ROC(=O)NH-之基團。

如本文所使用之術語「O-硫代胺甲醯基」係指式-OC(=S)NR_2之基團。

如本文所使用之術語「N-硫代胺甲醯基」係指式ROC(=S)NH-之基團。

如本文所使用之術語「C-醯胺基」係指式-C(=O)NR_2之基團。

「胺基羰基」係指-$CONH_2$基團。

如本文所使用之術語「N-醯胺基」係指式RC(=O)NH-之基團。

如本文中所使用，單獨出現且無數字標號之取代基「R」係指選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環狀碳鍵結)及非芳族雜環(經由環狀碳鍵結)之取代基。

「羥基烷基」係指經至少一個羥基取代之如本文所定義之烷基。羥基烷基之非限制性實例包括(但不限於)羥基甲基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-甲基丙基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、2,3-二羥基丙基、1-(羥基甲基)-2-羥基乙基、2,3-二羥基丁基、3,4-二羥基丁基及2-(羥基甲基)-3-羥基丙基。

「烷氧基烷基」係指經如本文所定義之烷氧基取代之如本文所定義之烷基。

「烯基氧基」係指(烯基)O-基團，其中烯基如本文所定義。

術語「烷基胺」係指-N(烷基)$_x$H$_y$基團，其中x及y係選自x=1、y=1及x=2、y=0。當x=2時，烷基連同其所連接之N原子可視情況形成環狀環系統。

「烷胺基烷基」係指經如本文所定義之烷基胺取代之如本文所定義之烷基。

「醯胺」為具有式-C(O)NHR或-NHC(O)R之化學部分，其中R係選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜脂環基(經由環碳鍵結)。醯胺部分可在胺基酸或肽分子與本文所述之化合物之間形成鍵，由此形成前藥。本文中所描述之化合物上之任何胺或羧基側鏈可經醯胺化。製備此類醯胺之程序及特定基團為熟習此項技術者已知且可易在諸如Greene及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 (以全文引用的方式併入本文中)之參考來源中發現。

術語「酯」係指具有式-COOR之化學部分，其中R係選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜脂環基(經由環碳鍵結)。

本文所描述之化合物上之任何羥基或羧基側鏈可經酯化。製備此類酯之程序及特定基團為熟習此項技術者已知且可易在諸如Greene及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 (以全文引用的方式併入本文中)之參考來源中發現。

如本文所使用之術語「環」係指任何共價閉合結構。環包括例如碳環(例如芳基及環烷基)、雜環(例如雜芳基及非芳族雜環)、芳族環(例如芳基及雜芳基)及非芳族環(例如環烷基及非芳族雜環)。環可視情況經取代。環可為單環或多環。

如本文所使用之術語「環系統」係指一個或一個以上環。

術語「員環」可包含任何環狀結構。術語「員」意謂表示構成環之骨架原子的數目。因此，舉例而言，環己基、吡啶、哌喃及硫代哌喃為6員環，且環戊基、吡咯、呋喃及噻吩為5員環。

術語「稠合」係指其中兩個或兩個以上環共享一或多個鍵之結構。

術語「視情況經取代」或「經取代」意謂所提及之基團可經一或多個個別及獨立地選自以下各基之其他基團取代：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亞碸、芳基亞碸、烷基碸、芳基碸、氰基、鹵基、醯基、硝基、鹵烷基、氟烷基、鹵烷氧基、胺基(包括單取代及二取代之胺基)及N-氧化物及其經保護衍生物；或「視情況經取代」或「經取代」可為$-L_sR_s$，其中各L_s獨立地選自一鍵、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-NH-、-$N(CH_3)$-、-NHC(O)-、-$N(CH_3)$C(O)-、-C(O)NH-、-

$C(O)N(CH_3)$-、$S(=O)_2NH$-、-$NHS(=O)_2$、-$OC(O)NH$-、-$NHC(O)O$-、-(經取代或未經取代之C_1-C_6烷基)-或-(經取代或未經取代之C_2-C_6烯基)-；且各R_s獨立地選自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_6環烷基、C_2-C_7雜環烷基、雜芳基或雜烷基。可形成以上取代基之保護衍生物之保護基為熟習此項技術者已知且可見於以上諸如Greene及Wuts之參考文獻中。

術語「親核試劑」或「親核」係指富電子化合物或其部分。親核試劑之一個實例包括但決不限於分子之半胱胺酸殘基，諸如Btk之Cys 481。

術語「親電試劑」或「親電」係指缺少電子或缺電子分子或其部分。親電試劑之實例包括但決不限於邁克爾接受體(Micheal acceptor)部分。

如本文關於調配物、組合物或成分所使用之術語「可接受」或「醫藥學上可接受」意謂對所治療之個體之整體健康狀況不具有持續性不良作用且不會消除化合物之生物活性或特性，且相對無毒性。

如本文所使用之術語「促效劑」係指存在會引起與由蛋白質(諸如Btk)天然存在之配位體的存在產生之生物活性相同的蛋白質生物活性的化合物。

如本文所使用之術語「部分促效劑」係指存在會引起與由蛋白質天然存在之配位體的存在產生之生物活性相同類型，但量值較低的蛋白質生物活性的化合物。

如本文所使用之術語「拮抗劑」係指存在會引起蛋白質生物活性之量值降低的化合物。在某些實施例中，拮抗劑之存在引起諸如

Btk之蛋白質生物活性完全抑制。在某些實施例中，拮抗劑為抑制劑。

如本文所使用，藉由投與特定化合物或醫藥組合物「改善」特定疾病、病症或病狀之症狀係指可歸因於投與化合物或組合物或與投與化合物或組合物有關的嚴重程度之任何減輕、發作延遲、進展減緩或持續時間縮短，無論永久還是暫時、持續還是短暫。

「生物可用性」係指經給藥，傳遞至所研究之動物或人類整體循環中的本文所揭示之化合物，諸如任一式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物之重量百分比。當經靜脈內投與時，藥物之完全暴露($AUC_{(0-\infty)}$)通常定義為100%生物可用(F%)。「口服生物可用性」係指當醫藥組合物經口服用時，與靜脈內注射相比，本文所揭示之化合物，諸如任一式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物吸收至整體循環中的程度。

「血漿濃度」係指本文所揭示之化合物，諸如任一式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物在個體血液之血漿組分中的濃度。應瞭解，任一式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物的血漿濃度可因代謝的變化性及/或與其他治療劑之可能相互作用而在個體之間顯著變化。根據本文所揭示之一個實施例，任一式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物的血漿濃度可隨各個體而變化。類似地，諸如最大血漿濃度(C_{max})或達到最大血漿濃度之時間(T_{max})或血漿濃度時間曲線之

總曲線下面積($AUC_{(0-\infty)}$)可隨個體而變化。歸因於此變化性，構成任一式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物的「治療有效量」所需之量可隨各個體而變化。

如本文所使用之術語「布魯頓氏酪胺酸激酶」係指如例如美國專利第6,326,469號(Genbank寄存編號NP_000052)中所揭示之來自智人之布魯頓氏酪胺酸激酶。

如本文所使用之術語「布魯頓氏酪胺酸激酶同源物」係指布魯頓氏酪胺酸激酶之直系同源物，例如來自小鼠(Genbank寄存編號AAB47246)、狗(Genbank寄存編號XP_549139)、大鼠(Genbank寄存編號NP_001007799)、雞(Genbank寄存編號NP_989564)或斑馬魚(Genbank寄存編號XP_698117)之直系同源物，及對布魯頓氏酪胺酸激酶之一或多種受質(例如具有胺基酸序列「AVLESEEELYSSARQ」之肽受質)展現激酶活性之前述任一者之融合蛋白。

如本文所使用之術語「共同投藥」或其類似術語意謂涵蓋向單個患者投與所選治療劑且意欲包括以相同或不同投與途徑或同時或不同時投與藥劑之治療方案。

如本文所使用之術語「有效量」或「治療有效量」係指足以在一定程度上減輕所治療之疾病或病狀之一或多種症狀的所投與藥劑或化合物之量。結果可為減輕及/或緩解疾病之徵象、症狀或病因或發生生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」為包括如本文中所揭示之化合物之組合物提供疾病症狀之臨床上顯著降低而無不當不良副作用所需的量。可使用諸如劑量遞增研究之技術確定任何個別情況下之適當「有效」量。術語「治療有效量」包

括例如預防有效量。本文所揭示之化合物之「有效量」為可有效實現所需藥理學作用或治療改善而無不當不良副作用之量。應瞭解，「有效量」或「治療有效量」可歸因於任一式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物代謝的變化、個體之年齡、體重、整體狀況、所治療之病狀、所治療之病狀之嚴重程度以及開處方之醫師之判斷而隨各個體而變化。僅作為實例，可藉由包括(但不限於)劑量遞增臨床試驗之常規實驗確定治療有效量。

術語「增強(enhance或enhancing)」意謂增加或延長所需作用的效能或持續時間。舉例而言，「增強」治療劑的作用係指在效能或持續時間方面增加或延長治療劑在治療疾病、病症或病狀期間之作用的能力。如本文中所使用，「增強有效量」係指足以增強治療劑治療疾病、病症或病狀之作用的量。當用於患者中時，有效達成此用途之量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。

如本文所使用之術語「同源半胱胺酸」係指在與如本文中所定義之布魯頓氏酪胺酸激酶之半胱胺酸481的序列位置同源的序列位置內發現之半胱胺酸殘基。舉例而言，半胱胺酸482為布魯頓氏酪胺酸激酶之大鼠直系同源物之同源半胱胺酸；半胱胺酸479為雞直系同源物之同源半胱胺酸；且半胱胺酸481為斑馬魚直系同源物中之同源半胱胺酸。在另一實例中，作為與布魯頓氏酪胺酸相關之Tec激酶家族成員之TXK的同源半胱胺酸為Cys 350。

如本文所使用之術語「一致」係指兩個或兩個以上序列或子序

列相同。此外，如本文所使用之術語「實質上一致」係指兩個或兩個以上序列在比較窗口或指定區域上針對最大對應而比較及比對時，如使用比對演算法或藉由手動比對及目視檢查所量測，具有相同的序列單元百分比。僅舉例而言，若指定區域上序列單元具有約60%一致性、約65%一致性、約70%一致性、約75%一致性、約80%一致性、約85%一致性、約90%一致性或約95%一致性，則兩個或兩個以上序列可為「實質上一致」。此類百分比用於描述兩個或兩個以上序列之「一致性百分比」。序列一致性可在長度為至少約75-100個連續單元之區域、長度為約50個連續單元之區域或當未指定時，跨越整個序列存在。此定義亦指測試序列之互補序列。僅舉例而言，當胺基酸殘基相同時，兩個或兩個以上多肽序列一致，而若指定區域上胺基酸殘基具有約60%一致性、約65%一致性、約70%一致性、約75%一致性、約80%一致性、約85%一致性、約90%一致性或約95%一致性，則兩個或兩個以上多肽序列「實質上一致」。一致性可在長度為至少約75-100個胺基酸之區域、長度為約50個胺基酸之區域或當未指定時，跨越多肽序列之整個序列存在。另外，僅舉例而言，當核酸殘基相同時，兩個或兩個以上聚核苷酸序列一致，而若指定區域上核酸殘基具有約60%一致性、約65%一致性、約70%一致性、約75%一致性、約80%一致性、約85%一致性、約90%一致性或約95%一致性，則兩個或兩個以上聚核苷酸序列為「實質上一致」。一致性可在長度為至少約75-100個核酸之區域上、長度為約50個核酸之區域上，或在未指定時，跨越聚核苷酸序列之整個序列存在。

如本文所使用之術語激酶之「抑制(inhibits)」、「抑制

(inhibiting)」或「抑制(inhibitor)」係指磷酸轉移酶之酶活性的抑制。

如本文所使用之術語「不可逆抑制劑」係指在與標靶蛋白(例如激酶)接觸時與蛋白質或在蛋白質內形成新共價鍵，從而降低或消除一或多種標靶蛋白生物活性(例如磷酸轉移酶活性)的化合物，不管隨後不可逆抑制劑存在還是不存在。相比之下，可逆抑制劑化合物在與標靶蛋白時未與該蛋白質或在該蛋白質內形成新共價鍵，且因此可與標靶蛋白締合及解離。

如本文所使用之術語「不可逆Btk抑制劑」係指可與Btk之胺基酸殘基形成共價鍵之Btk抑制劑。在一個實施例中，Btk之不可逆抑制劑可與Btk之Cys殘基形成共價鍵；在特定實施例中，不可逆抑制劑可與Btk之Cys 481殘基(或其同源物)或另一種酪胺酸激酶之同源對應位置中之半胱胺酸殘基形成共價鍵。

如本文所使用之術語「分離」是指相關組分自非相關組分分離及移除。經分離物質可呈乾燥或半乾燥狀態；或呈溶液形式，包括但不限於水溶液。經分離組分可呈均質狀態或經分離組分可為包含其他醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑之醫藥組合物的一部分。僅舉例而言，當核酸或蛋白質不含其在天然狀態下締合之細胞組分中的至少一些，或所述核酸或蛋白質已濃縮至大於其在活體內或活體外產生之濃度的水準時，核酸或蛋白質「經分離」。此外，舉例而言，當基因自側接該基因且編碼除相關基因以外之蛋白質的開放閱讀框架分離時，該基因經分離。

本文中所揭示之化合物之「代謝物」為當化合物代謝時形成之化合物之衍生物。術語「活性代謝物」係指當化合物代謝時形成之化

合物之生物活性衍生物。如本文所使用之術語「代謝」係指藉由生物體使特定物質改變之過程的總和(包括(但不限於))水解反應及由酶催化之諸如氧化反應的反應)。因此，酶可使化合物產生特定結構變化。舉例而言，細胞色素P450催化多種氧化及還原反應，而二磷酸尿苷葡糖醛酸轉移酶催化活化葡糖醛酸分子向芳族醇、脂族醇、羧酸、胺及游離硫氫基之轉移。可自The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版, McGraw-Hill (1996)獲得關於代謝之進一步資訊。本文中所揭示之化合物之代謝物可藉由向宿主投與化合物且分析宿主之組織樣品；或藉由活體外以肝細胞培育化合物且分析所得化合物來鑑別。兩種方法均為此項技術中所熟知。在一些實施例中，化合物之代謝物藉由氧化過程形成且對應於相應含羥基化合物。在一些實施例中，化合物代謝為藥理學上活性之代謝物。

如本文中所使用，術語「調節」意謂與標靶直接或間接相互作用以改變標靶之活性，包括僅舉例而言，增強標靶之活性、抑制標靶之活性、限制標靶之活性或擴展標靶之活性。

如本文所使用之術語「調節劑」係指改變分子活性之化合物。舉例而言，調節劑可造成分子之某一活性之量值與在不存在調節劑下之活性之量值相比增加或降低。在某些實施例中，調節劑為降低分子之一或多種活性之量值的抑制劑。在某些實施例中，抑制劑完全阻止分子之一或多種活性。在某些實施例中，調節劑為增加分子之至少一種活性之量值的活化劑。在某些實施例中，調節劑之存在產生在不存在調節劑下不存在之活性。

如本文所使用之術語「預防有效量」係指組合物施加至患者，

將在一定程度上減輕所治療之疾病、病狀或病症之一或多種症狀的量。在此類預防應用中，此類量可視患者之健康狀態、體重及類似因素而定。認為一般技術者能夠藉由包括(但不限於)劑量遞增臨床試驗之常規實驗確定此類預防有效量。

如本文所使用之術語「選擇性結合化合物」係指選擇性結合於一或多種標靶蛋白之任何部分的化合物。

如本文所使用之術語「選擇性結合」係指選擇性結合化合物能夠以比其結合於非標靶蛋白大的親和力結合於諸如Btk之標靶蛋白。在某些實施例中，特異性結合係指以比對非標靶之親和性大至少10、50、100、250、500、1000或更多倍之親和力結合於標靶。

如本文所使用之術語「選擇性調節劑」係指相對於非標靶活性，選擇性調節標靶活性之化合物。在某些實施例中，特定調節劑係指調節標靶活性超過非標靶活性至少10、50、100、250、500、1000倍。

如本文所使用之術語「實質上純化」是指相關組分可實質上或基本上不含在純化之前通常伴隨相關組分或與其相互作用的其他組分。僅舉例而言，當相關組分製劑含有少於約30%、少於約25%、少於約20%、少於約15%、少於約10%、少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%或少於約1% (以乾重計)的污染組分時，相關組分可為「實質上純化」。因此，「實質上純化」之相關組分可具有約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或更高的純度水準。

如本文所使用之術語「個體」係指作為治療、觀測或實驗之目

標之動物。僅舉例而言，個體可為(但不限於)哺乳動物，包括(但不限於)人類。

如本文所使用之術語「標靶活性」係指能夠藉由選擇性調節劑調節之生物活性。某些示例性標靶活性包括(但不限於)結合親和力、信號轉導、酶活性、腫瘤生長、發炎或發炎相關過程及與疾病或病狀相關之一或多種症狀的改善。

如本文所使用之術語「標靶蛋白」係指能夠由選擇性結合化合物結合之蛋白質分子或一部分。在某些實施例中，標靶蛋白為Btk。

如本文所使用之術語「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括緩解、緩和或改善疾病或病狀症狀；預防其他症狀；改善或預防症狀之潛在代謝病因；抑制疾病或病狀，例如使疾病或病狀之發展停滯；減輕疾病或病狀；引起疾病或病狀消退；減輕疾病或病狀所導致之病狀；或使疾病或病狀之症狀停止。術語「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括(但不限於)預防性及/或治療性治療。

如本文所用，IC_{50}係指在量測反應之分析法中實現此類最大反應(諸如抑制Btk)之50%抑制的特定測試化合物之量、濃度或劑量。

如本文中所使用之EC_{50}係指特定測試化合物引起之劑量依賴性反應為由特定測試化合物誘導、引起或增強之特定反應之最大表現的50%的劑量、濃度或量。

【實施方式】

交叉參考

本申請案主張2013年12月5日申請之美國臨時申請案第

61/912,483號的權益，該臨時申請案以全文引用的方式併入本文中。

本文所述之方法包括向有需要之個體投與含有治療有效量之一或多種本文所描述之可逆或不可逆Btk抑制劑化合物的組合物。不受理論束縛，Btk信號傳導在各種造血細胞功能，例如B細胞受體活化中所起之多種作用表明小分子Btk抑制劑可用於降低受造血譜系之許多細胞類型影響或影響造血譜系之許多細胞類型的多種疾病之風險或治療多種疾病，例如自體免疫疾病、異種免疫病狀或疾病、發炎性疾病、癌症(例如B細胞增生性病症)及血栓栓塞病症。此外，本文所描述之不可逆Btk抑制劑化合物可用於抑制藉由具有可與不可逆抑制劑形成共價鍵之半胱胺酸殘基(包括Cys 481殘基)而與Btk共享同源性的其他酪胺酸激酶之小子集。因而，亦預期除Btk外之酪胺酸激酶子集可用作大量健康病狀中之治療標靶。

在一些實施例中，本文所述之方法可用於治療自體免疫疾病，包括(但不限於)類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾氏病、幼年期關節炎、狼瘡、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎、奧德氏甲狀腺炎、格雷夫斯氏病、休格連氏症候群、多發性硬化症、格-巴二氏症候群、急性播散性腦脊髓炎、艾迪森氏病、斜視眼陣攣-肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生不全性貧血、自體免疫肝炎、腹腔病、古德巴士德氏症候群、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、萊特氏症候群、高安氏動脈炎、顳動脈炎、溫自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病、牛皮癬、普禿、白塞氏病、慢性疲勞、自主神經失調、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、神經肌強直、硬皮病及外陰疼痛。

在一些實施例中，本文所述之方法可用於治療異種免疫病狀或疾病，包括(但不限於)移植物抗宿主疾病、移植、輸注、全身性過敏反應、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食品、昆蟲毒物、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼過敏)、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮炎。

在其他實施例中，本文所述之方法可用於治療發炎性疾病，包括(但不限於)哮喘、發炎性腸病、闌尾炎、瞼炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、結腸炎、結膜炎、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、局部肺炎、肺炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、葡萄膜炎、陰道炎、脈管炎及外陰炎。

在其他實施例中，本文所述之方法可用於治療癌症，例如B細胞增殖病症，包括(但不限於)彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、脾邊緣區淋巴瘤、漿細胞骨髓瘤、漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病及淋巴瘤樣肉芽腫病。

在其他實施例中，本文所述之方法可用於治療血栓栓塞病症，包括(但不限於)心肌梗塞、心絞痛(包括不穩定絞痛症)、血管成形術後或主動脈冠狀動脈繞道後之再閉塞或再狹窄、中風、暫時局部缺血、周邊動脈閉塞病症、肺栓塞及深靜脈血栓。

每一以上提及之病狀的症狀、診斷測試及預後測試為此項技術中已知。參見例如*Harrison's Principles of Internal Medicine*©,」 第16版，2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey等人 (2006), Cytojournal 3(24), 及「Revised European American Lymphoma」(REAL)分類系統(參見例如國家癌症學會(National Cancer Institute)維護之網站)。

大量動物模型適用於建立用於治療任一上述疾病之可逆或不可逆Btk抑制劑化合物的一系列治療有效劑量。

舉例而言，用於治療自體免疫疾病之可逆或不可逆Btk抑制劑化合物的給藥可在類風濕性關節炎之小鼠模型中評估。在此模型中，關節炎在Balb/c小鼠中藉由投與抗膠原蛋白抗體及脂多醣來誘發。參見Nandakumar等人(2003), *Am. J. Pathol* 163:1827-1837。

在另一實例中，用於治療B細胞增殖病症之可逆或不可逆Btk抑制劑的給藥可在例如人類至小鼠異種移植模型中檢驗，其中人類B細胞淋巴瘤細胞(例如拉莫斯細胞(Ramos cell))植入免疫缺乏小鼠(例如「裸」小鼠)中，如例如Pagel等人 (2005), Clin Cancer Res 11(13):4857-4866中描述。

亦已知用於治療血栓栓塞病症之動物模型。

可在治療過程期間將化合物用於前述疾病中之一者的治療功效

最佳化。舉例而言，所治療之個體可經受診斷評估以使疾病症狀或病變之緩解與藉由投與既定劑量之不可逆Btk抑制劑所達成之活體內Btk活性抑制相關。可使用此項技術中已知之細胞分析來測定在存在或不存在不可逆Btk抑制劑下之活體內Btk活性。舉例而言，因為活化Btk在酪胺酸223 (Y223)及酪胺酸551 (Y551)處經磷酸化，所以可使用P-Y223或P-Y551陽性細胞之磷酸化特異性免疫細胞化學染色來偵測或定量細胞群體中之Bkt活化(例如藉由FACS分析經染色與未染色細胞)。參見例如Nisitani等人 (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 96:2221-2226。因此，可按需要增加或減少向個體投與之Btk抑制劑化合物之量以將Btk抑制水準維持在對於治療個體之疾病病狀最佳。

化合物

在適用於本文所述之方法之可逆或不可逆Btk化合物的以下描述中，所提及之標準化學術語之定義可見於參考著作(若在本文中未以其他方式定義)，包括Carey及Sundberg 「Advanced Organic Chemistry 第4版」A卷(2000)及B卷(2001), Plenum Press, New York。除非另外指示，否則採用一般技術者之技能內的質譜分析、NMR、HPLC、蛋白化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習知方法。另外，如例如美國專利第6,326,469號中所揭示，Btk (例如人類Btk)之核酸及胺基酸序列為此項技術中已知。除非提供特定定義，否則本文中所描述之聯合分析化學、合成有機化學以及藥物及醫藥化學所採用之命名法及其實驗室程序與技術為此項技術中已知之命名法及實驗室程序與技術。標準技術可用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及傳遞以及患者治療。

本文中所描述之Btk抑制劑對Btk及在與Btk中之半胱胺酸481之胺基酸序列位置同源的酪胺酸激酶之胺基酸序列位置中具有半胱胺酸殘基之激酶具有選擇性。本文所述之抑制劑化合物包括邁克爾接受體部分。

一般而言，用於本文中所描述之方法中的可逆或不可逆Btk抑制劑化合物在活體外分析(例如非細胞生物化學分析或細胞功能分析)中經鑑別或表徵。此類分析適用於測定可逆或不可逆Btk抑制劑化合物之活體外IC_{50}。

舉例而言，在一系列濃度之候選不可逆Btk抑制劑化合物不存在或存在下培育激酶之後，非細胞激酶分析可用於測定Btk活性。若候選化合物實際上為不可逆Btk抑制劑，則藉由用無抑制劑培養基重複洗滌將不會恢復Btk激酶活性。參見例如J. B. Smaill等人, (1999), *J. Med. Chem.* 42(10):1803-1815。此外，Btk與候選不可逆Btk抑制劑之間形成共價複合物為Btk不可逆抑制之適用指示物，其可輕易藉由此項技術中已知之多種方法(例如質譜分析)來測定。舉例而言，一些不可逆Btk抑制劑化合物可與Btk之Cys 481形成共價鍵(例如經由邁克爾反應(Michael reaction))。

Btk抑制之細胞功能分析包括量測在一系列濃度之候選不可逆Btk抑制劑化合物不存在或存在下回應於細胞株中之Btk介導路徑刺激(例如拉莫斯細胞中之BCR活化)之一或多個細胞端點。用於測定對BCR活化反應之適用端點包括例如Btk之自體磷酸化、Btk標靶蛋白(例如PLC-γ)之磷酸化及細胞質鈣通量。

多種非細胞生物化學分析(例如激酶分析)及細胞功能分析(例如

鈣通量)之高通量分析為一般技術者所熟知。此外，可購得高通量篩選系統(參見例如Zymark Corp., Hopkinton, MA；Air Technical Industries, Mentor, OH；Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA；Precision Systems, Inc., Natick, MA等)。此等系統通常自動操作全部程序，包括所有樣品及試劑吸移、液體分配、定時培育及適合於分析之偵測器中之微量培養盤的最終讀數。從而自動化系統在無需過度努力之情況下鑑別且表徵大多數可逆或不可逆Btk化合物。

可逆或不可逆Btk抑制劑化合物可用於製造用於治療前述病狀(例如自體免疫疾病、發炎性疾病、過敏病症、B細胞增殖病症或血栓栓塞病症)中之任一者的藥物。

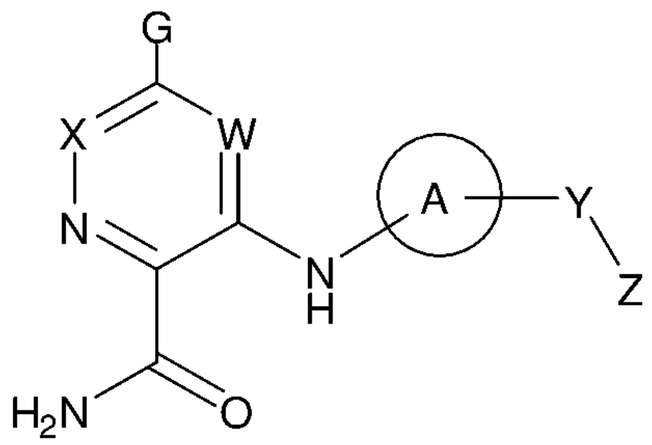
在一些實施例中，用於本文所述之方法的可逆或不可逆Btk抑制劑化合物抑制Btk或Btk同源激酶活性，活體外IC_{50}小於約10 μM (例如小於約1 μM、小於約0.5 μM、小於約0.4 μM、小於約0.3 μM、小於約0.1、小於約0.08 μM、小於約0.06 μM、小於約0.05 μM、小於約0.04 μM、小於約0.03 μM、小於約0.02 μM、小於約0.01、小於約0.008 μM、小於約0.006 μM、小於約0.005 μM、小於約0.004 μM、小於約0.003 μM、小於約0.002 μM、小於約0.001、小於約0.00099 μM、小於約0.00098 μM、小於約0.00097 μM、小於約0.00096 μM、小於約0.00095 μM、小於約0.00094 μM、小於約0.00093 μM、小於約0.00092或小於約0.00090 μM)。

在一個實施例中，不可逆Btk抑制劑化合物選擇性地且不可逆地抑制其標靶酪胺酸激酶之活化形式(例如酪胺酸激酶之磷酸化形式)。舉例而言，活化Btk在酪胺酸551轉磷酸化。因而，在此等實施例中，

不可逆Btk抑制劑僅僅在標靶激酶由信號傳導事件活化時抑制細胞中之標靶激酶。

本文中描述任一式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物。本文中亦描述此類化合物之醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上活性之代謝物及醫藥學上可接受之前藥。提供包括至少一種此類化合物或此類化合物之醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上活性之代謝物或醫藥學上可接受之前藥的醫藥組合物。在一些實施例中，當本文中所揭示之化合物含有可氧化氮原子時，該氮原子可藉由此項技術中熟知之方法轉化為N-氧化物。在某些實施例中，亦提供具有由任一式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)表示之結構的化合物之異構體及化學保護形式。

在另一個實施例中，為具有式(IA)結構之化合物：



式(IA)；

其中：

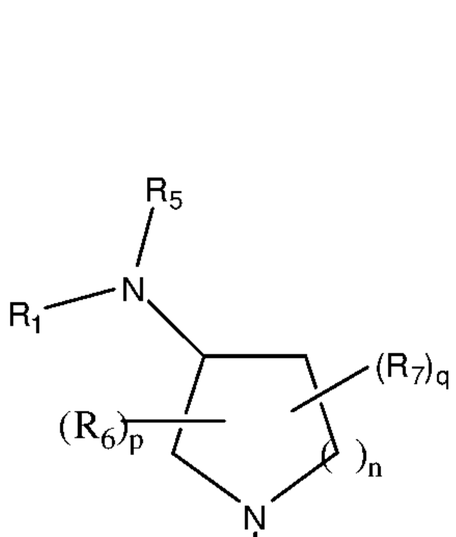
環A為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

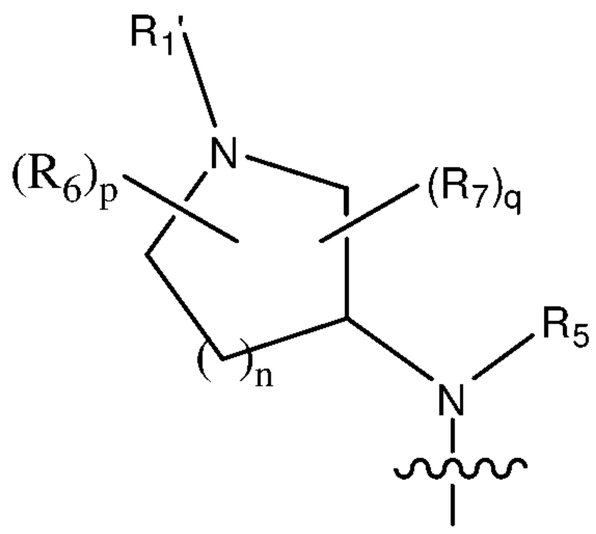
W為-C(R_2)-或-N-；

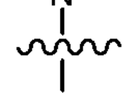
X為-C(R_2)-或-N-；

Y視情況存在且在存在時為-CH_2O-、-OCH_2-、-OCH_2CH_2O-、-O-、-N(R_3)-、-C(O)-、-N(R_3)C(O)-、-C(O)N(R_3)-、-N(R_3)C(O)N(R_3)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R_3)$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R_3)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R_3)-、-C(=NH)N(R_3)-或經取代或未經取代之C_1-C_4伸烷基；

Z視情況存在且在存在時為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；





G為  或 ；

R_1 為 -R_4 、 -CH_2R_4 、 -C(O)R_9 、 -C(O)C(O)R_9 、 -C(O)OR_4 、 -C(O)N(R_3)(R_4)或-$S(O)_2R_9$；

R_1' 為 -C(O)R_9' 、 -C(O)C(O)R_9 、 -C(O)OR_4 、 -C(O)N(R_3)(R_4) 或 -$S(O)_2R_9$；

各R_2獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、-CN或鹵素；

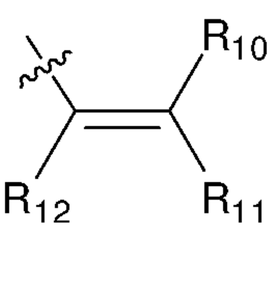
各R_3獨立地為H或經取代或未經取代之C_1-C_4烷基；

各R_4獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

R_5為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；或R_1及R_5連同其連接之氮原子組合形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；

各R_6獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-NH_2$、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或$-N(R_3)_2$；或R_1及R_6組合形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；

各R_7獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-NH_2$、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或$-N(R_3)_2$；

R_9為-R_4或  ；

R_{10}為H、鹵素、-CN或$-L_1$-L_2；

R_{11}及R_{12}獨立地為H、鹵素、-CN或$-L_1$-L_2；或R_{11}與R_{12}一起形成一鍵；

各L_1視情況存在且在存在時各L_1獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基、-C(=O)-、-O-或-S-；

各L_2獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或

未經取代之C_1-C_{12}雜芳基或-$N(R_{13})_2$；

各R_{13}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_7雜環烷基、C_6-C_{12}芳基或C_1-C_{12}雜芳基；

n為0-3；

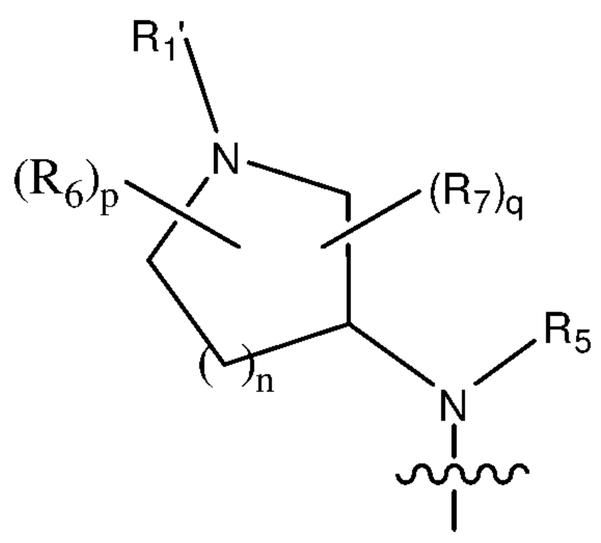
p為0-3；且

q為0-3；

或其醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥；

其限制條件為

i)當W為N且R_1為H、t-Boc或-C(O)-CH=CH_2時，X不為C-Et或N；且



ii)當W為N，G為 時，X為CH或N；

iii)當W為N，且X為CH時，R_1'不為-C(O)Me或t-Boc；且

iv)當n為0時，p及q各獨立地為0、1或2。

在一個實施例中，各R_2獨立地為H、-CN或鹵素。

在另一個實施例中，W及X各為N。在另一個實施例中，W及X各為N，環A為苯基，Y為-C(O)-，且Z為嗎啉基。

在另一個實施例中，W及X各為N，且R_1'為-C(O)$R_{9'}$、-C(O)C(O)R_9、-C(O)OR_4、-C(O)N(R_3)(R_4)或-S(O)$_2R_9$。

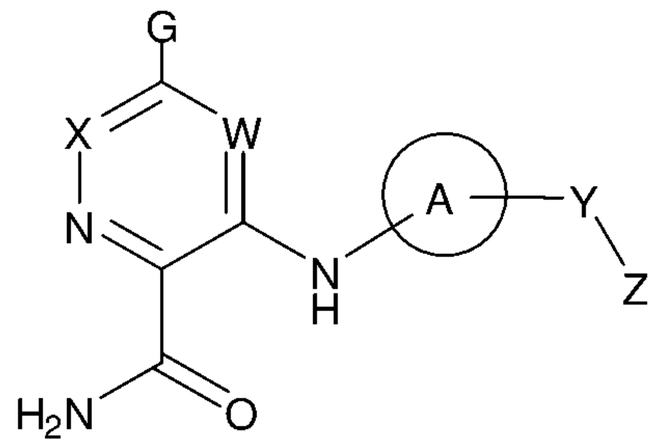
在另一個實施例中，W及X各為N，且R_1'為$-C(O)R_{9'}$、$-C(O)OR_4$、$-C(O)N(R_3)(R_4)$或$-S(O)_2R_9$。

在另一個實施例中，X為CH。

在另一個實施例中，W為N，X為CH，且R_1'為$-C(O)R_{9'}$、$-C(O)C(O)R_9$、$-C(O)OR_4$、$-C(O)N(R_3)(R_4)$或$-S(O)_2R_9$。

在另一個實施例中，W為N，X為CH，且R_1'為$-C(O)R_{9'}$、$-C(O)OR_4$、$-C(O)N(R_3)(R_4)$或$-S(O)_2R_9$。

在另一個實施例中，為具有式(I)結構之化合物：



式(I)；

其中：

環A為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

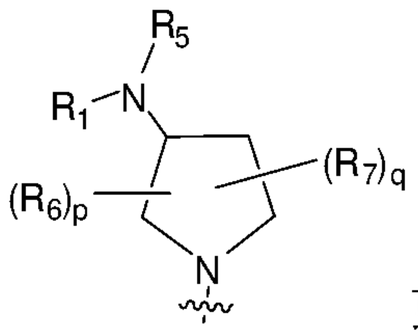
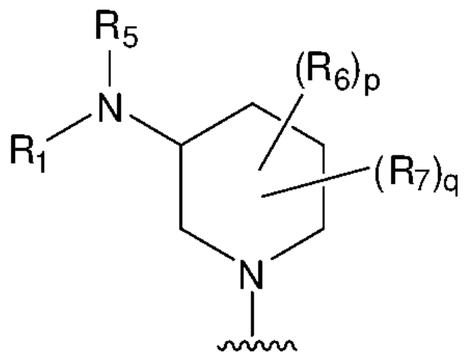
W為$-C(R_2)-$或-N-；

X為$-C(R_2)-$或-N-；

Y視情況存在且在存在時為$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-OCH_2CH_2O-$、-O-、$-N(R_3)-$、$-C(O)-$、$-N(R_3)C(O)-$、$-C(O)N(R_3)-$、$-N(R_3)C(O)N(R_3)-$、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-N(R_3)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R_3)-$、$-C(=NH)-$、$-C(=NH)N(R_3)-$或經取代或未經取代之C_1-C_4伸烷基；

Z視情況存在且在存在時為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取

代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

G為  或  ；

R_1為 -R_4 、 -CH_2R_4 、 -C(O)R_9 、 -C(O)C(O)R_9 、 -C(O)OR_4 、 -C(O)N(R_3)(R_4)或-S(O)$_2R_9$；

各R_2獨立地為H、-CN或鹵素；

各R_3獨立地為H或經取代或未經取代之C_1-C_4烷基；

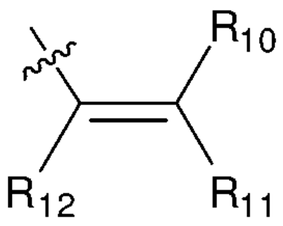
各R_4獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

R_5為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；或R_1及R_5連同其連接之氮原子組合形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；

各R_6獨立地為鹵素、-CN、-OH、-NH_2、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或-N(R_3)$_2$；或R_1及R_6組合形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；

各R_7獨立地為鹵素、-CN、-OH、-NH_2、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-

C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或-N(R_3)$_2$；



R_9為-R_4或 ；

R_{10}為H、鹵素、-CN或-L_1-L_2；

R_{11}及R_{12}獨立地為H、鹵素、-CN或-L_1-L_2；或R_{11}與R_{12}一起形成一鍵；

各L_1視情況存在且在存在時各L_1獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基、-C(=O)-、-O-或-S-；

各L_2獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基或-N(R_{13})$_2$；

各R_{13}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_7雜環烷基、C_6-C_{12}芳基或C_1-C_{12}雜芳基；

p為0-3；且

q為0-3；

或其醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥。

在一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例

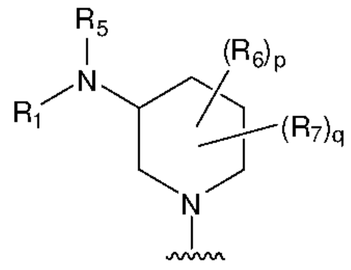
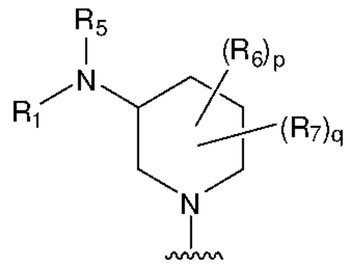
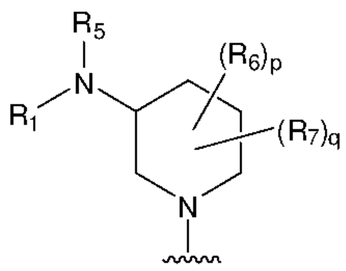
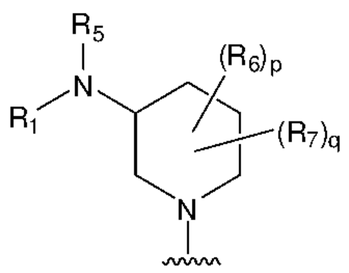
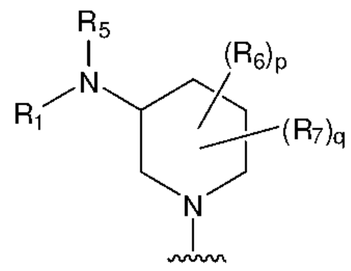
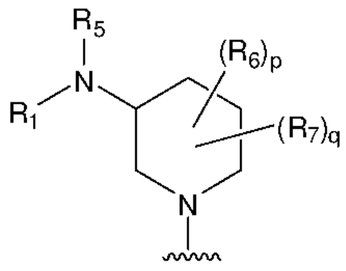
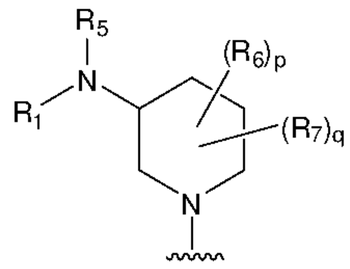
中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。

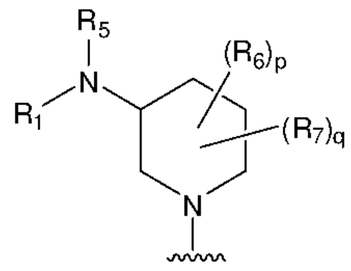
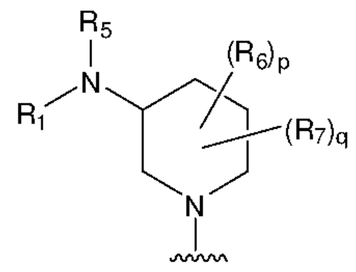
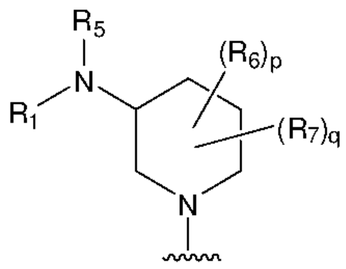
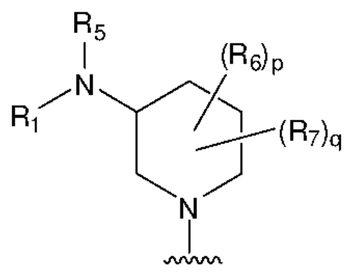
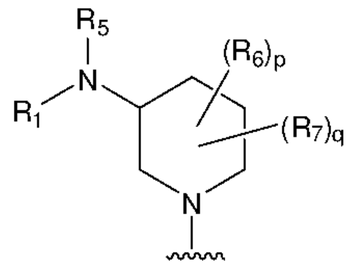
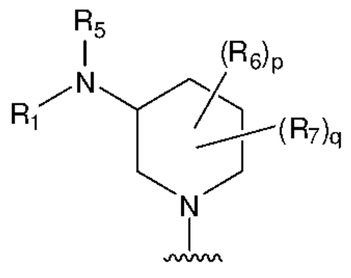
在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例

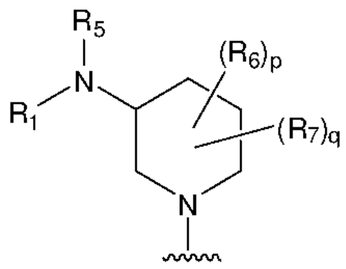
中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之嘧啶。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之噁唑。

在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之嗎啉。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z

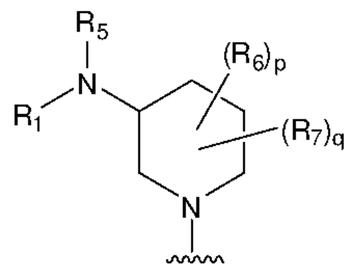
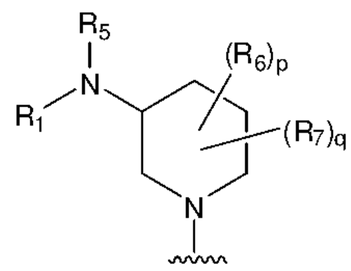
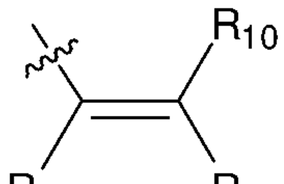
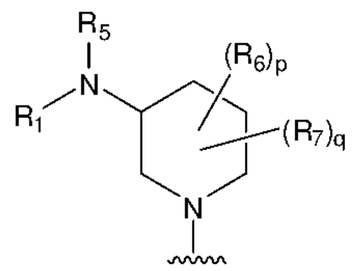
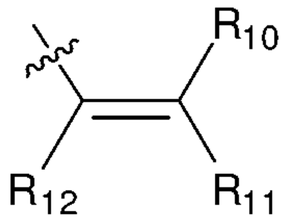
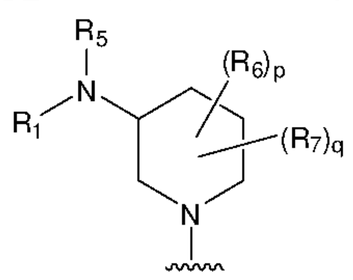
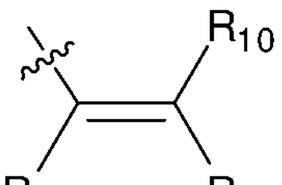
為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。

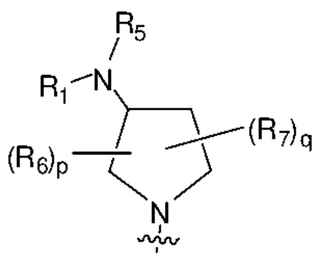
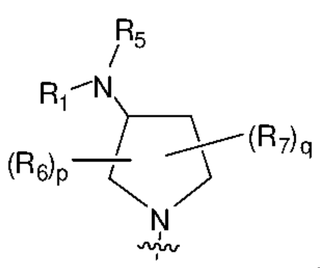
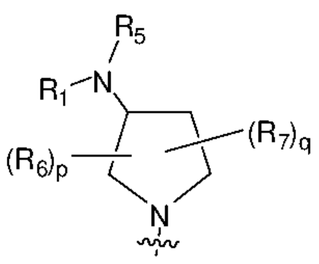
在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中G為  。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中G為  且R_5為H。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中式(IA)或(I)中，其中G為  ，R_5為H，且p及q為0。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之吡啶。在另一個實施例中，為

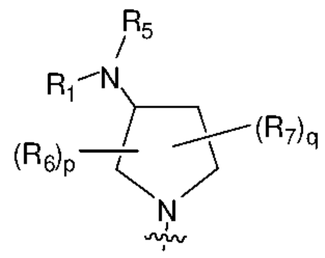
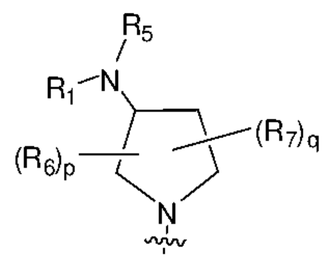
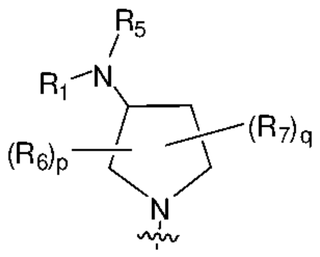
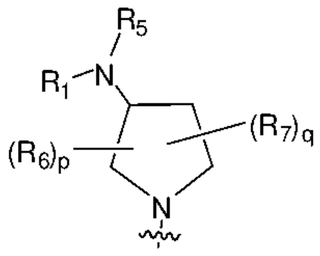
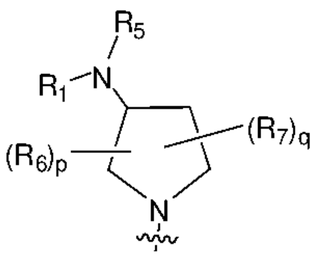
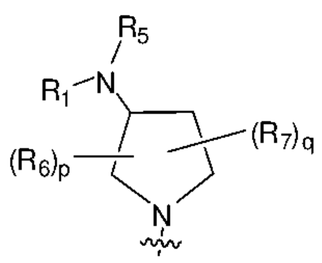
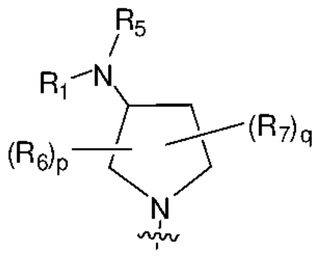
如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之嘧啶。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之噻唑。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之噻吩。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之喹啉。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之咪唑并吡啶。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為

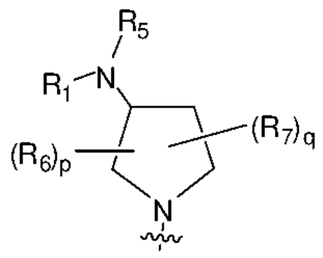


，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取

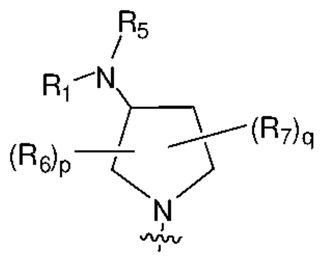
代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為  。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為  ，且R_{10}、R_{11}及R_{12}各為H。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為  ，且R_{11}與R_{12}一起形成一鍵。

在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  且R_5為H。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，且p及q為0。在另一個實施例中，為如

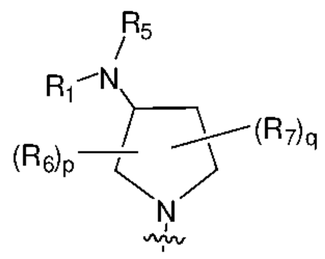
下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之吡啶。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之嘧啶。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之噻唑。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之噻吩。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為



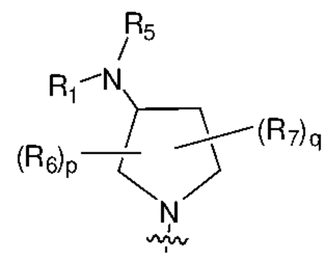
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之喹啉。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為



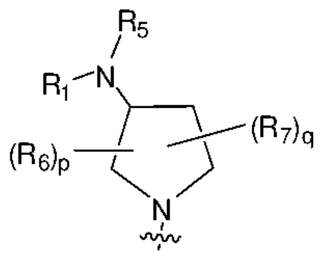
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之咪唑并吡啶。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為



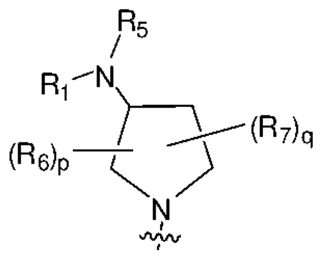
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為



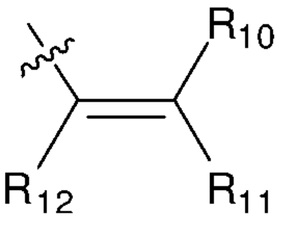
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為



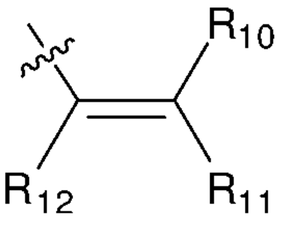
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為



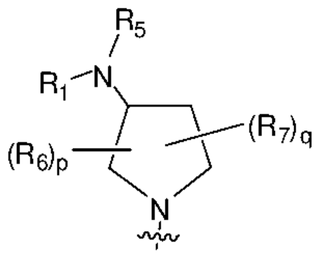
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為



且R_9為

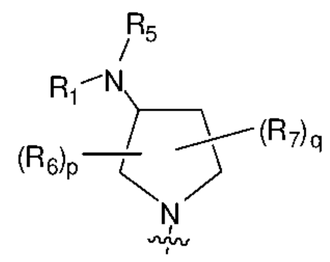
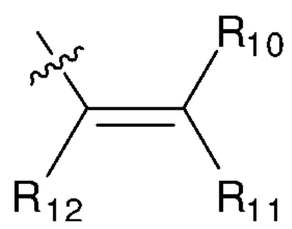


。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合物，其中G為

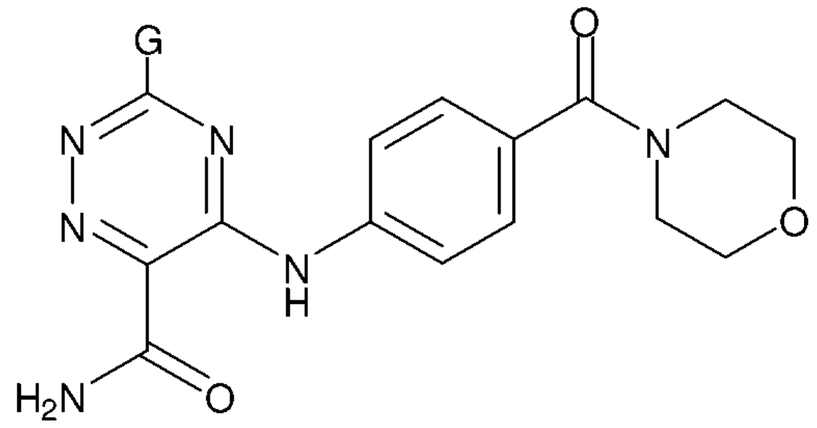


，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為

，且R_{10}、R_{11}及R_{12}各為H。在另一個實施例中，為如下式(IA)或(I)化合

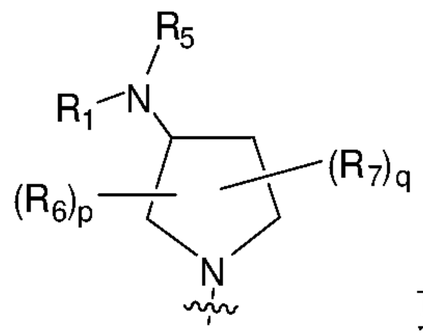
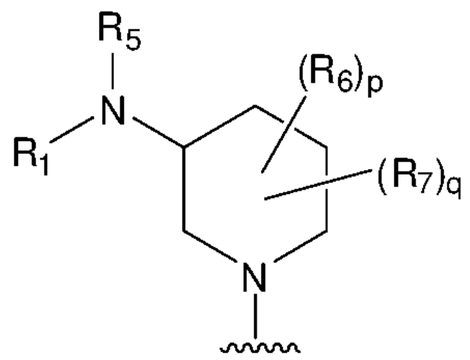
物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為  ，且R_{11}與R_{12}一起形成一鍵。

在另一個實施例中，為具有式(Ia)結構之化合物：



式(Ia)；

其中：

G為  或  ；

R_1為-R_4、-CH_2R_4、-C(O)R_9、-C(O)C(O)R_9、-C(O)OR_4、-C(O)N(R_3)(R_4)或-S(O)$_2R_9$；

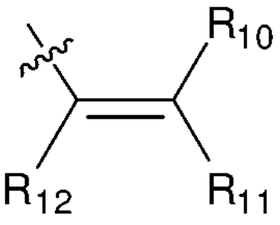
各R_3獨立地為H或經取代或未經取代之C_1-C_4烷基；

各R_4獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

R_5為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；或R_1及R_5連同其連接之氮原子組合形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；

各R_6獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-NH_2$、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或$-N(R_3)_2$；或R_1及R_6組合形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；

各R_7獨立地為鹵素、-CN、-OH、$-NH_2$、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或$-N(R_3)_2$；

R_9為$-R_4$或  ；

R_{10}為H、鹵素、-CN或$-L_1$-L_2；

R_{11}及R_{12}獨立地為H、鹵素、-CN或$-L_1$-L_2；或R_{11}與R_{12}一起形成一鍵；

各L_1視情況存在且在存在時各L_1獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基、-C(=O)-、-O-或-S-；

各L_2獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基或$-N(R_{13})_2$；

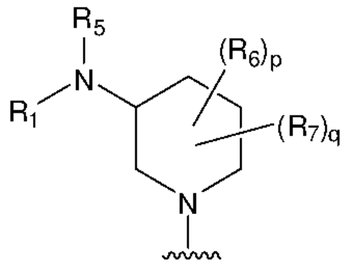
各R_{13}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_7雜環烷基、C_6-C_{12}芳基或C_1-C_{12}雜芳基；

p為0-3；且

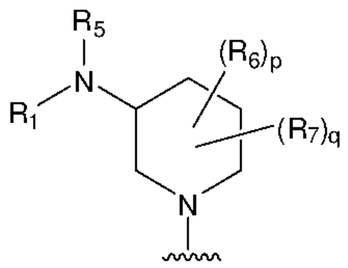
q為0-3；

或其醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥。

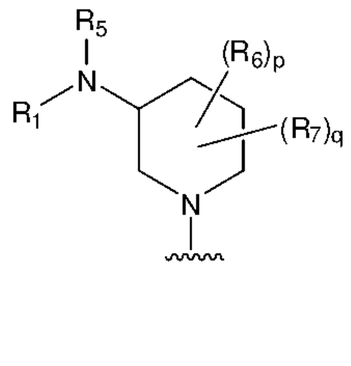
在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



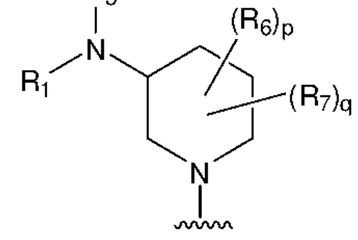
。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



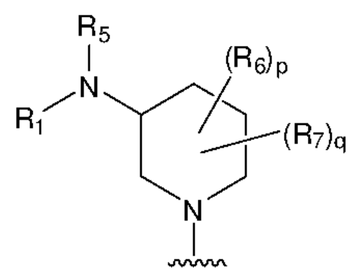
且R_5為H。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



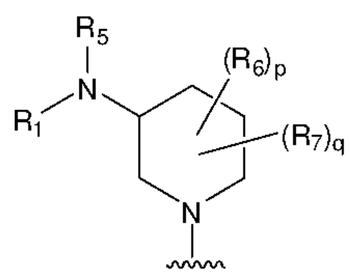
，R_5為H，且p及q為0。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



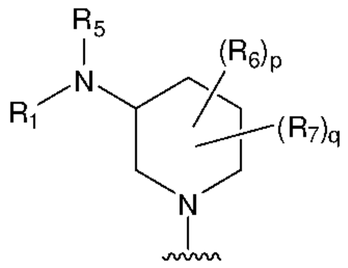
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



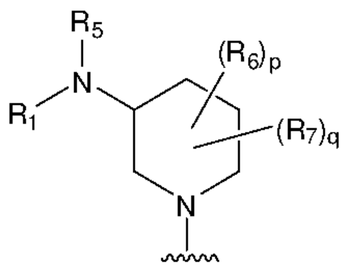
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



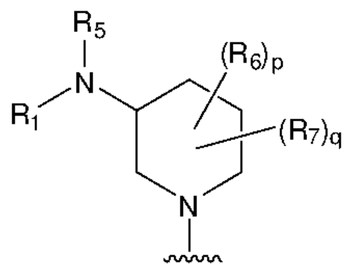
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



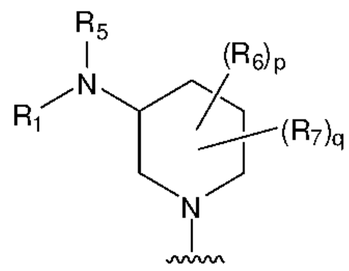
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之吡啶。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



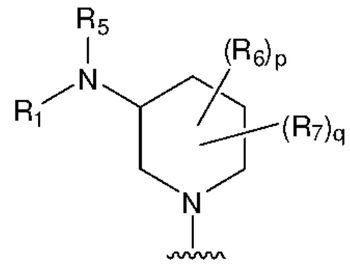
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之嘧啶。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



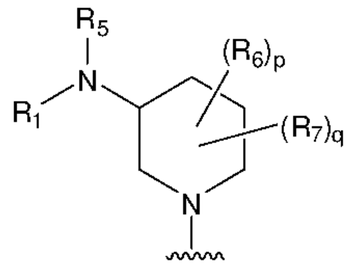
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之噻唑。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



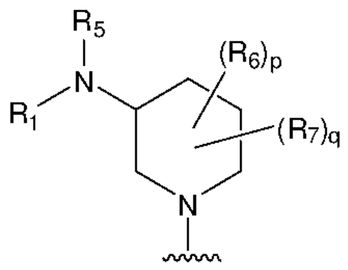
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之噻吩。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



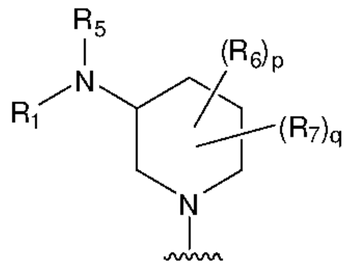
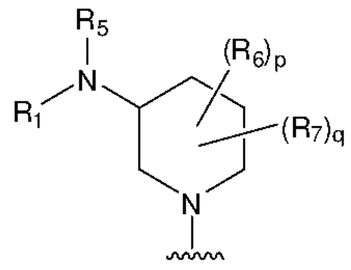
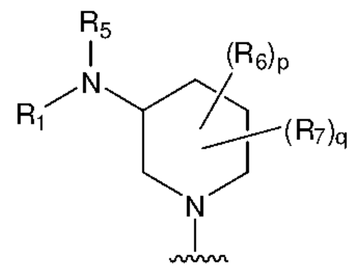
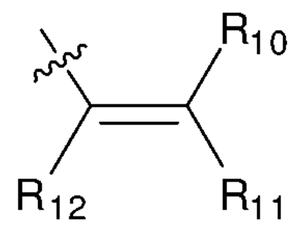
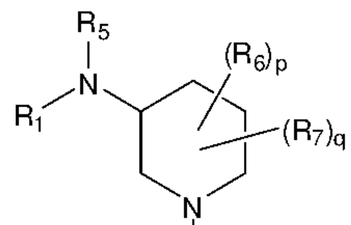
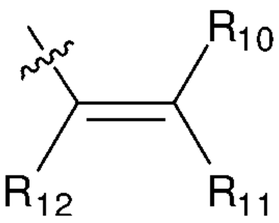
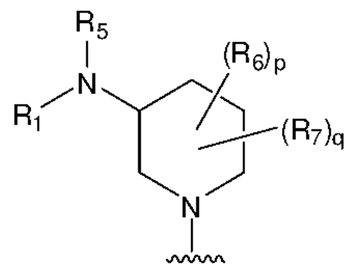
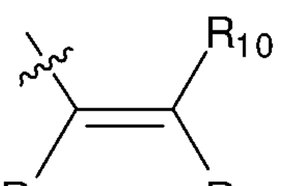
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之喹啉。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為

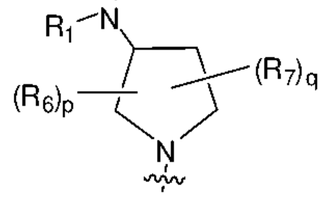


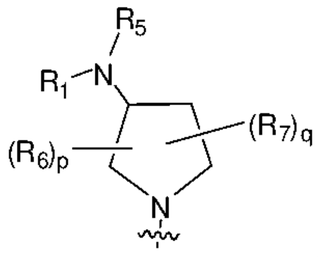
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之咪唑并吡啶。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為

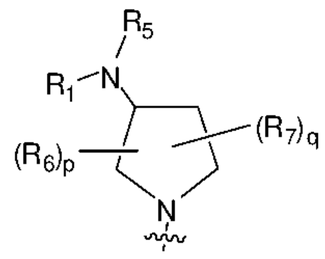
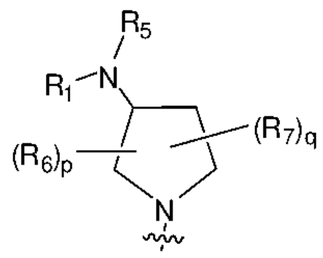
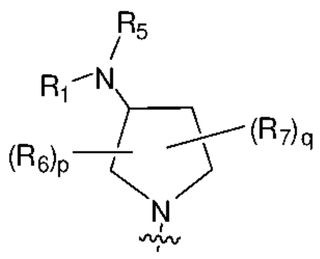
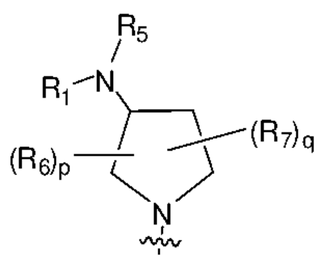
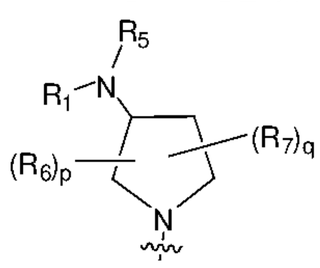
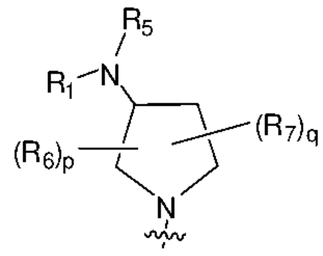
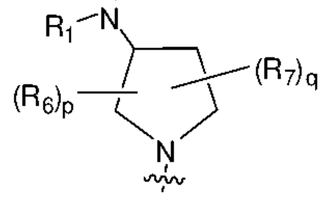


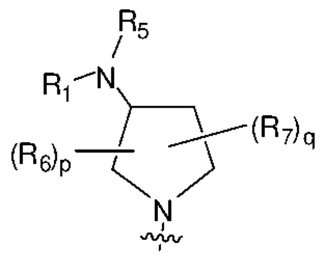
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合

物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，且R_9為  。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為  ，且R_{10}、R_{11}及R_{12}各為H。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為  ，且R_{11}與R_{12}一起形成一鍵。

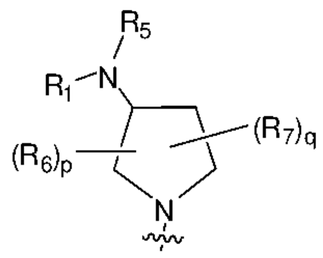
在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  。

在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  且R_5為

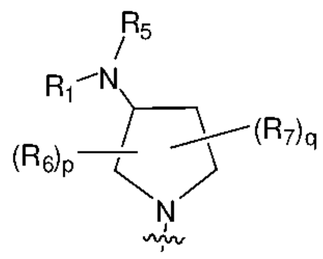
H。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，且p及q為0。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之吡啶。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之嘧啶。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之噻唑。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



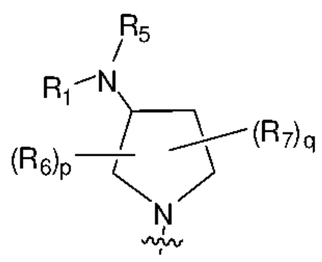
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之噻吩。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



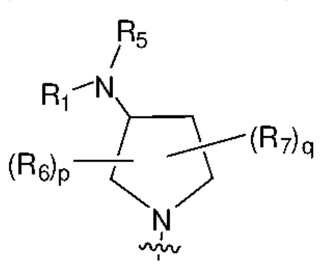
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之喹啉。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



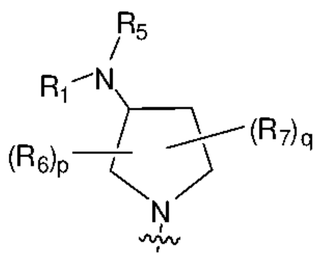
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之咪唑并吡啶。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



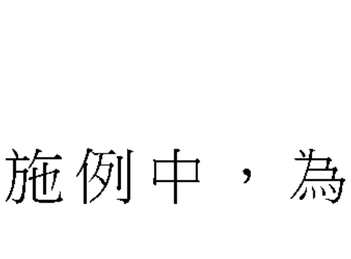
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



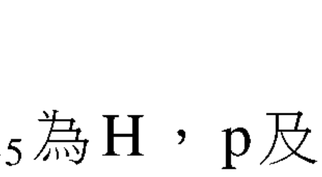
，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為-R_4，且R_4為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為

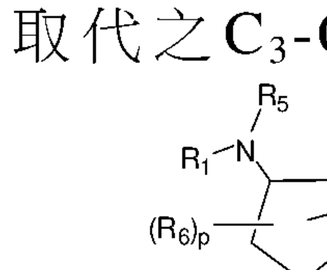


，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，且R_9為

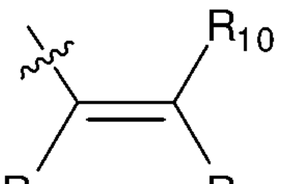
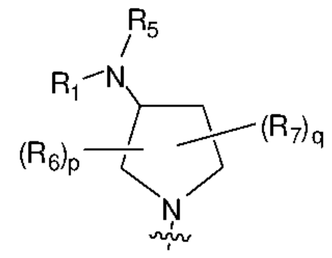
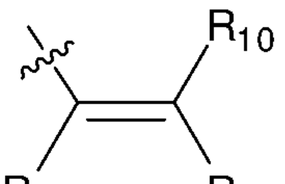


。

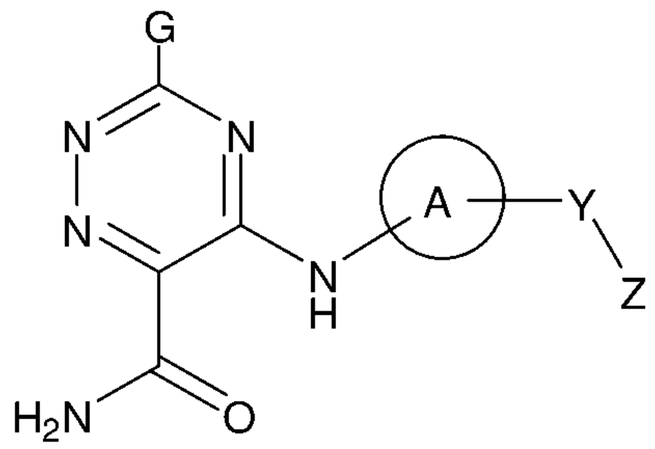
在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為



，R_5為

H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為  ，且R_{10}、R_{11}及R_{12}各為H。在另一個實施例中，為如下式(Ia)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為  ，且R_{11}與R_{12}一起形成一鍵。

在另一個實施例中，為具有式(II)結構之化合物：



式(II)；

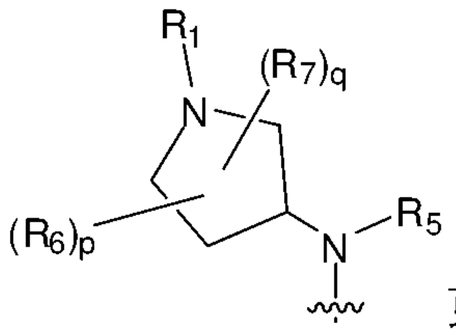
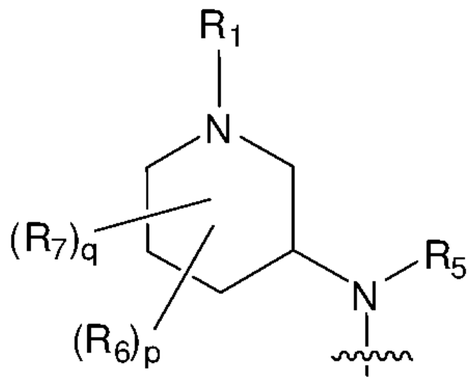
其中：

環A為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

Y視情況存在且在存在時為-CH_2O-、-OCH_2-、-OCH_2CH_2O-、-O-、-N(R_3)-、-C(O)-、-N(R_3)C(O)-、-C(O)N(R_3)-、-N(R_3)C(O)N(R_3)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-N(R_3)$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R_3)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R_3)-或經取代或未經取代之C_1-C_4伸烷基；

Z視情況存在且在存在時為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳

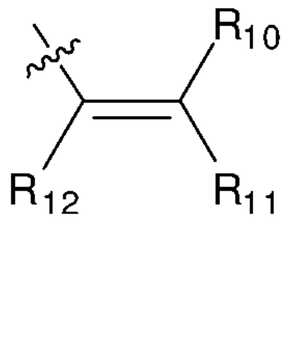
基；

G為  或  ；

R_1為-C(O)R_9、-C(O)OR_4、-C(O)N(R_3)(R_4)或-S(O)$_2$$R_9$；

各R_3獨立地為H或經取代或未經取代之C_1-C_4烷基；

R_4為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

R_5為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基或  ；

各R_6及R_7獨立地為鹵素、-CN、-OH、-NH_2、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或-N(R_3)$_2$；

R_9為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

R_{10}為H、鹵素、-CN或-L_1-L_2；

R_{11}及R_{12}獨立地為H、鹵素、-CN或-L_1-L_2；或R_{11}與R_{12}一起形成一鍵；

各L_1視情況存在且在存在時各L_1獨立地為經取代或未經取代之

C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基、-C(=O)-、-O-或-S-；

各L_2獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基或-$N(R_{13})_2$；

各R_{13}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_7雜環烷基、C_6-C_{12}芳基或C_1-C_{12}雜芳基；

p為0-3；且

q為0-3；

或其醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥。

在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。

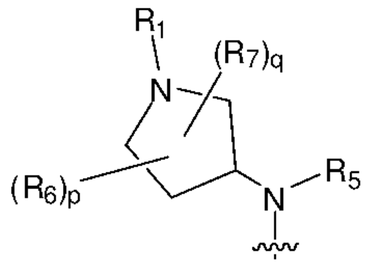
在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之

C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之嘧啶。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之噁唑。

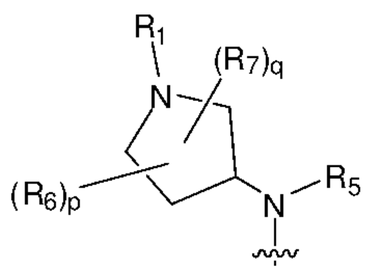
在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代

或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之嗎啉。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。

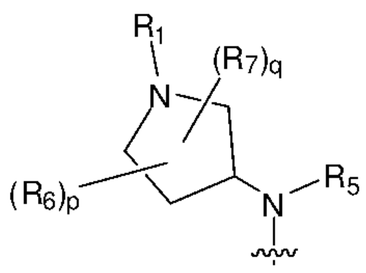
在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為



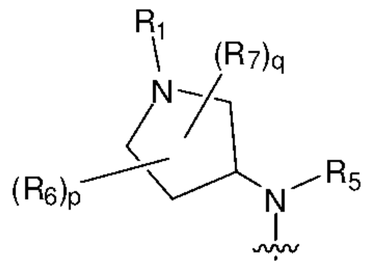
。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為



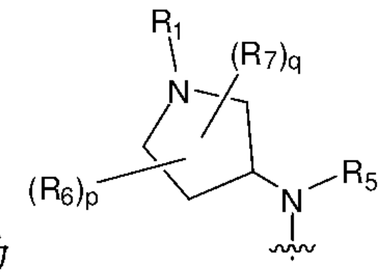
且R_5為H。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為



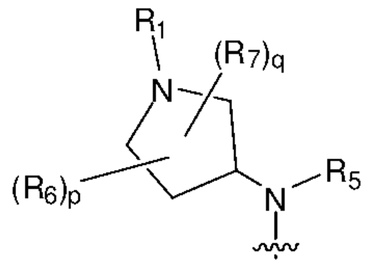
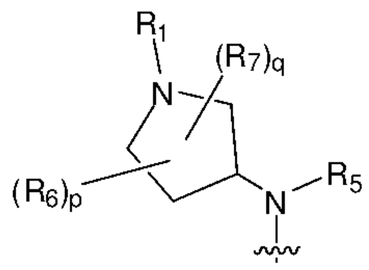
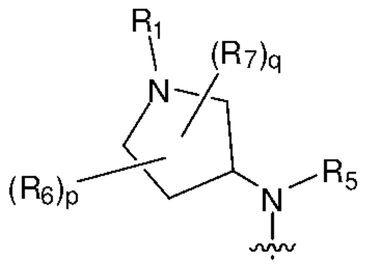
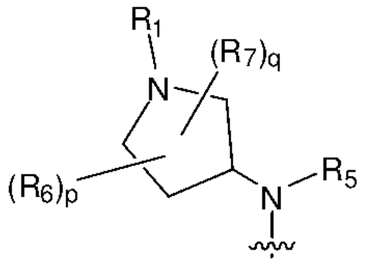
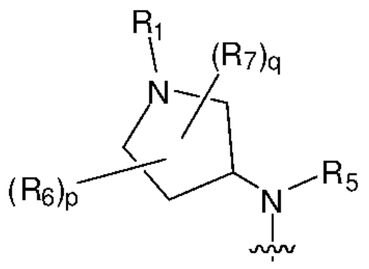
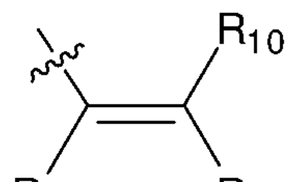
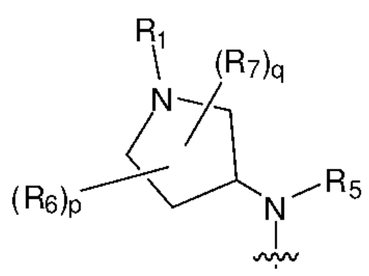
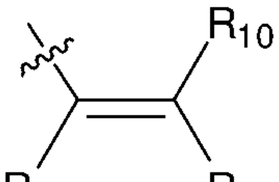
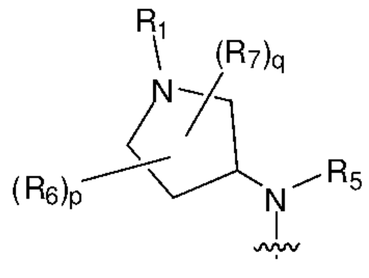
，R_5為H，且p及q為0。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為

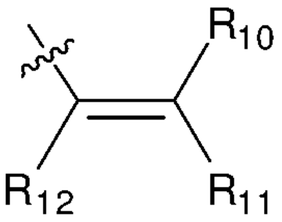


，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為

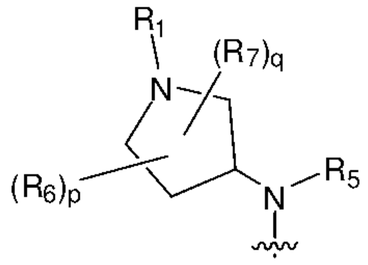


，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下

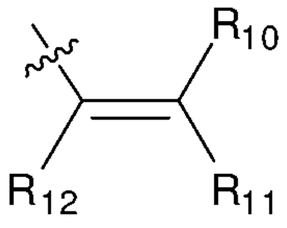
式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，且R_9為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，且R_9為  。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為  ，且R_{10}、R_{11}及R_{12}各為H。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，



R_1為-C(O)R_9，R_9為 ，R_{10}及R_{12}各為H，R_{11}為-L_1-L_2，L_1為-CH_2-，且L_2為-N(CH_3)$_2$。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，

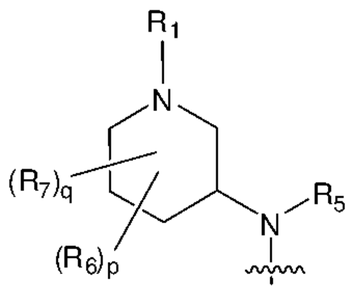


其中G為 ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為

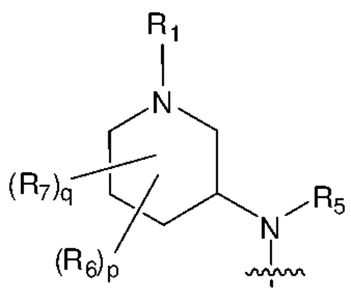


，且R_{11}與R_{12}一起形成一鍵。

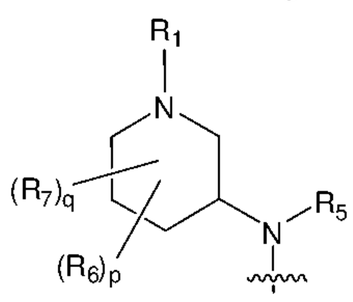
在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為



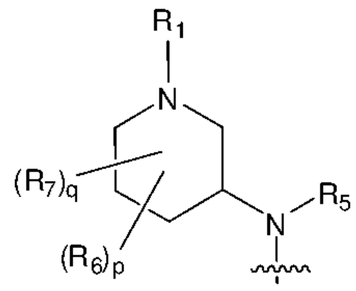
。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為



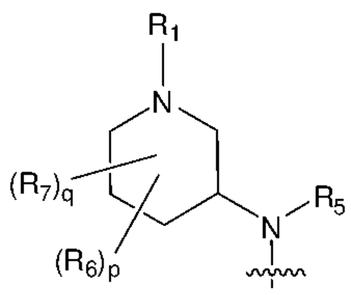
且R_5為H。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其



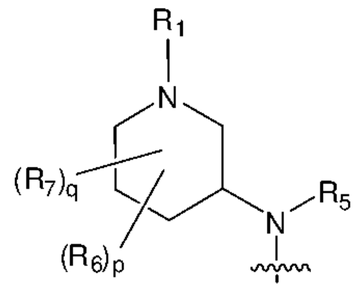
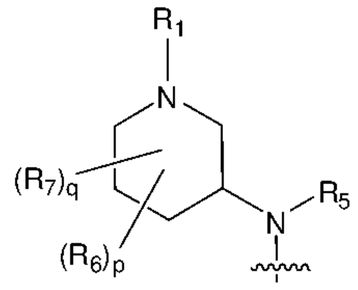
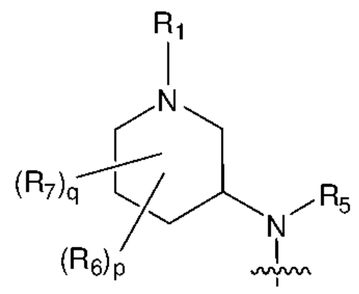
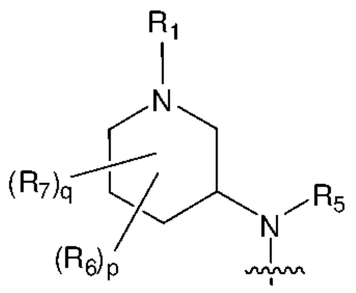
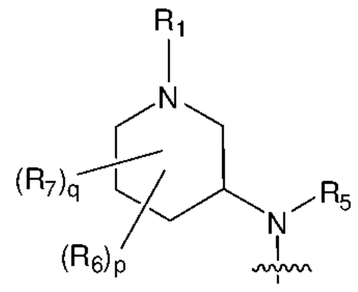
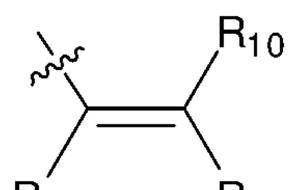
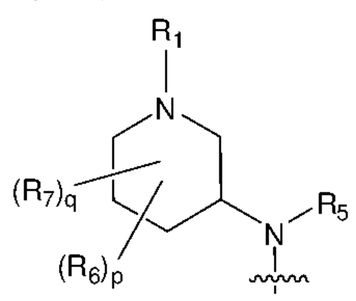
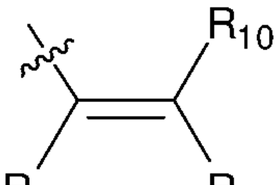
中G為 ，R_5為H，且p及q為0。在另一個實施例中，為如下

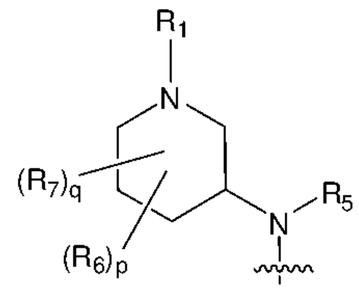


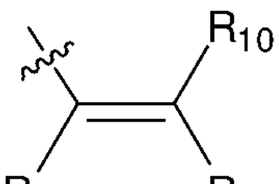
式(II)化合物，其中G為 ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，

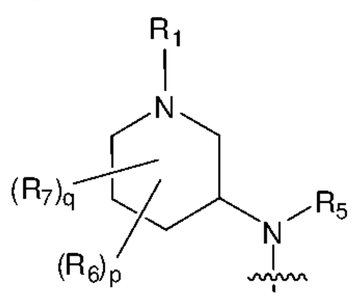
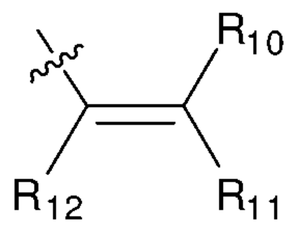


為如下式(II)化合物，其中G為 ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下

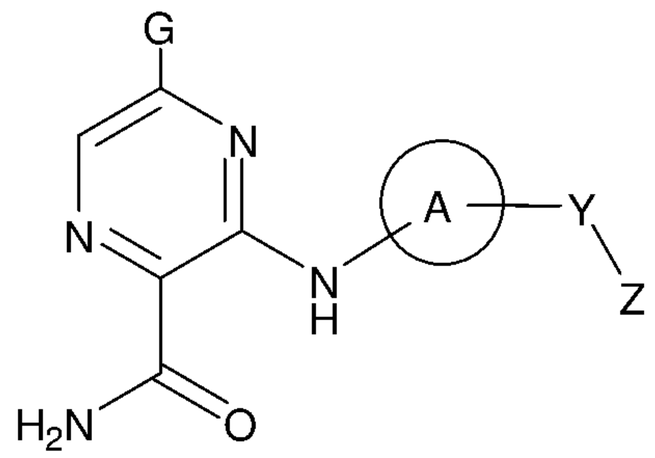
式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，且R_9為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，且R_9為  。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，且R_9為  。在另一個實施例

中，為如下式(II)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，

 R_1為$-C(O)R_9$，R_9為 ，R_{10}及R_{12}各為H，R_{11}為$-L_1-L_2$，L_1為$-CH_2-$，且L_2為$-N(CH_3)_2$。在另一個實施例中，為如下式(II)化合物，

其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為$-C(O)R_9$，R_9為  ，且R_{11}與R_{12}一起形成一鍵。

在另一個實施例中，為具有式(III)結構之化合物：



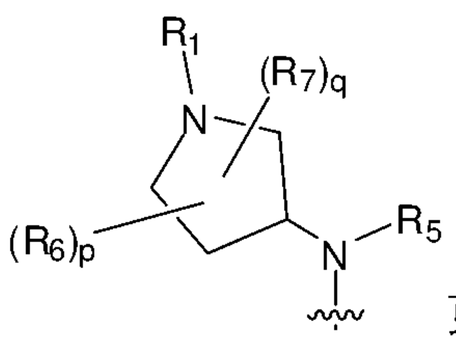
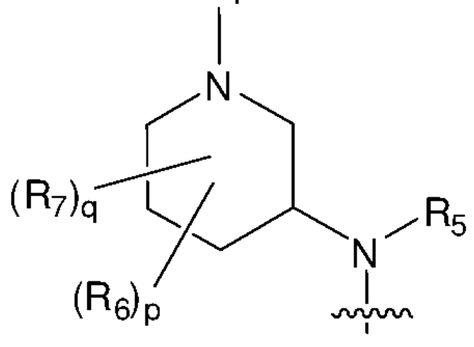
式(III)；

其中：

環A為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

Y視情況存在且在存在時為$-CH_2O-$、$-OCH_2-$、$-O-$、$-N(R_3)-$、$-C(O)-$、$-N(R_3)C(O)-$、$-C(O)N(R_3)-$、$-N(R_3)C(O)N(R_3)-$、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-N(R_3)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R_3)-$、$-C(=NH)-$、$-C(=NH)N(R_3)-$或經取代或未經取代之C_1-C_4伸烷基；

Z視情況存在且在存在時為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

G為  或  ；

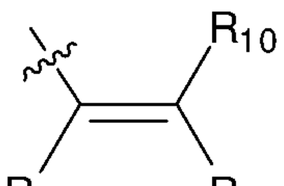
R_1為-C(O)R_9、-C(O)OR_4、-C(O)N(R_3)(R_4)或-S(O)$_2$$R_9$；

各R_3獨立地為H或經取代或未經取代之C_1-C_4烷基；

R_4為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

R_5為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基；

各R_6及R_7獨立地為鹵素、-CN、-OH、-NH_2、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或-N(R_3)$_2$；

R_9為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基或  ；

R_{10}為H、鹵素、-CN或-L_1-L_2；

R_{11}及R_{12}獨立地為H、鹵素、-CN或-L_1-L_2；或R_{11}與R_{12}一起形成一鍵；

各L_1視情況存在且在存在時各L_1獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基、-C(=O)-、-O-或-S-；

各L_2獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_6烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_6雜烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基、經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基或-$N(R_{13})_2$；

各R_{13}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_7雜環烷基、C_6-C_{12}芳基或C_1-C_{12}雜芳基；

p為0-3；且

q為0-3；

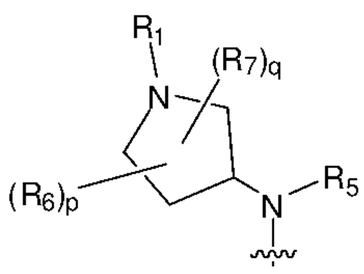
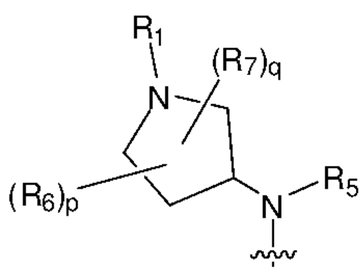
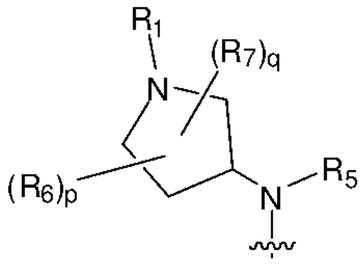
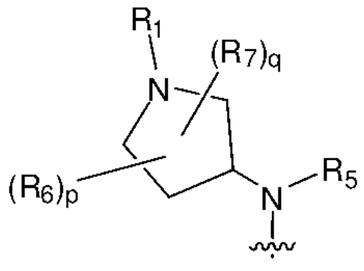
或其醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥。

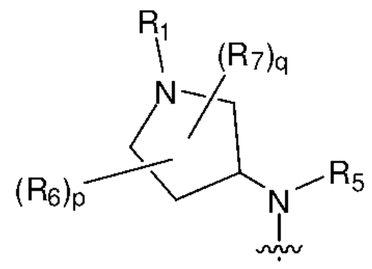
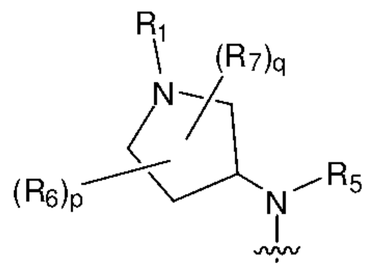
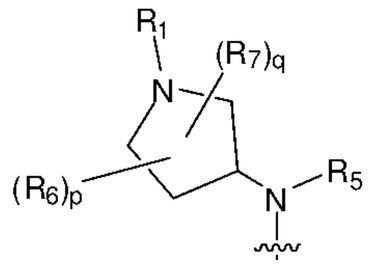
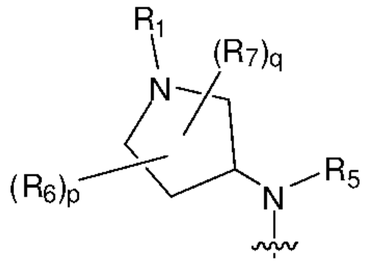
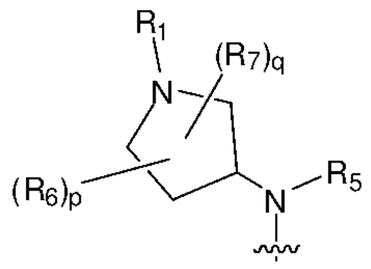
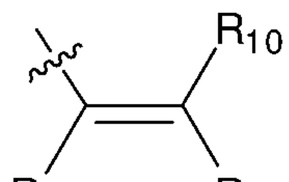
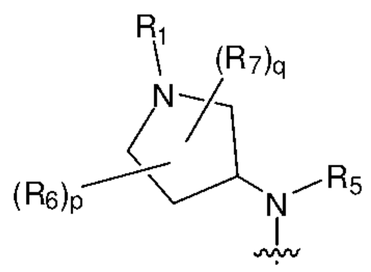
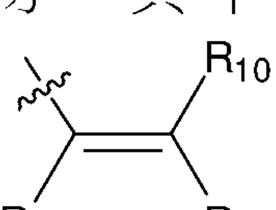
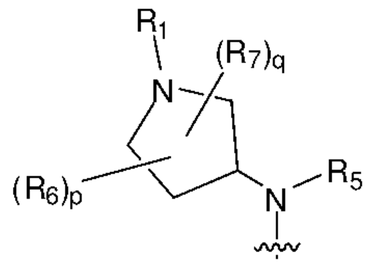
在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。

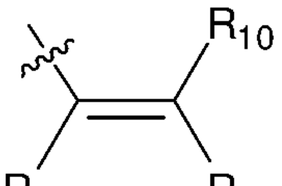
在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之嘧啶。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之噁唑。

在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-

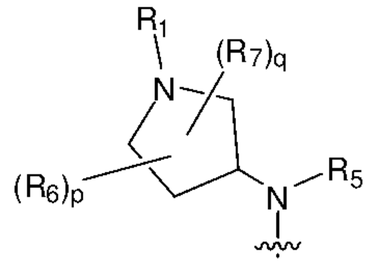
C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之嗎啉。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。

在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  且R_5為H。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，且p及q為0。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，

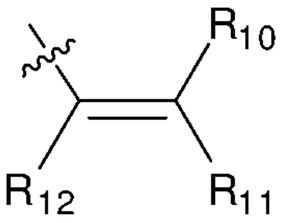
為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，且R_9為  。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為  ，且R_{10}、R_{11}及R_{12}各為H。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，



R_1為-C(O)R_9，R_9為 ，R_{10}及R_{12}各為H，R_{11}為-L_1-L_2，L_1為-CH_2-，且L_2為-N(CH_3)$_2$。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，

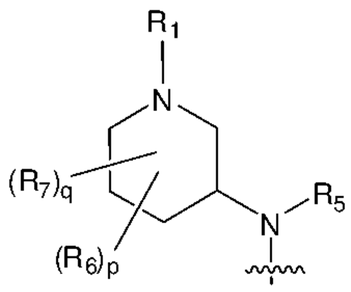


其中G為 ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為

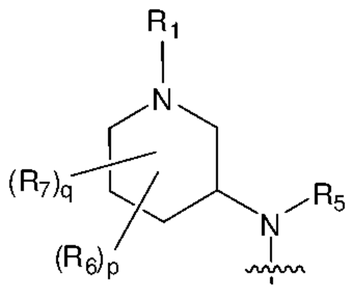


，且R_{11}與R_{12}一起形成一鍵。

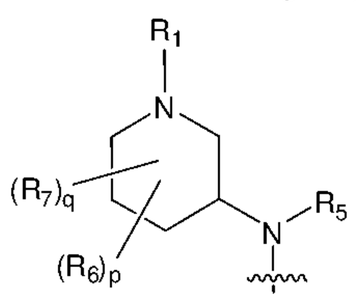
在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為



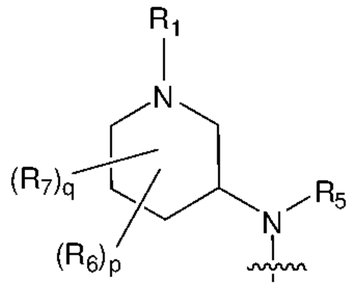
。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為



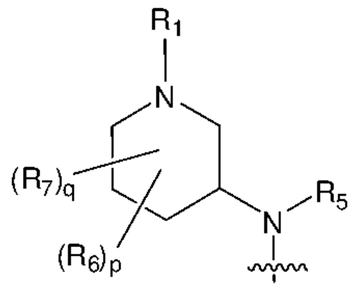
且R_5為H。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其



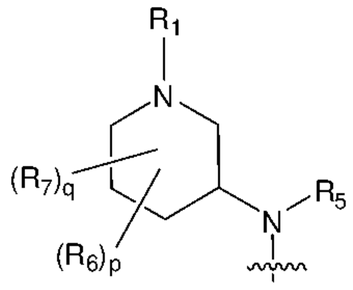
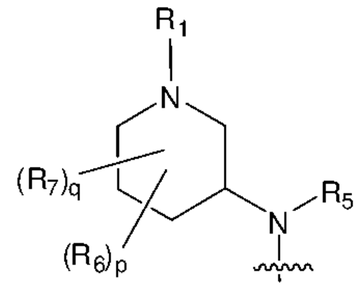
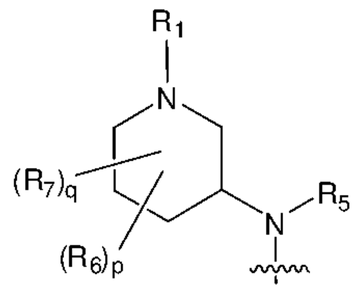
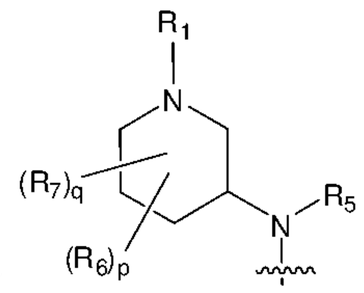
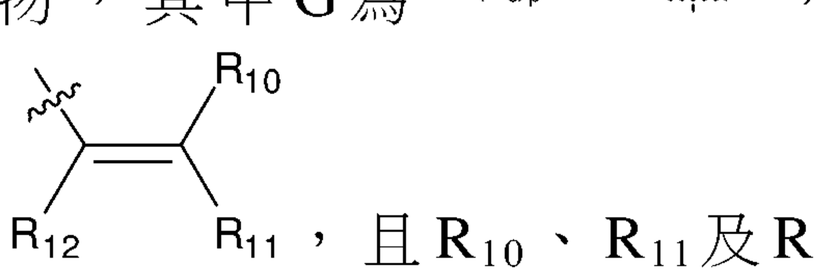
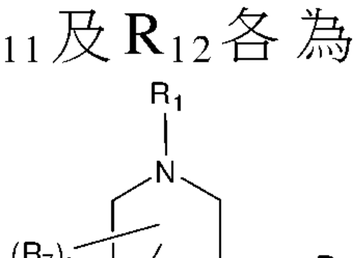
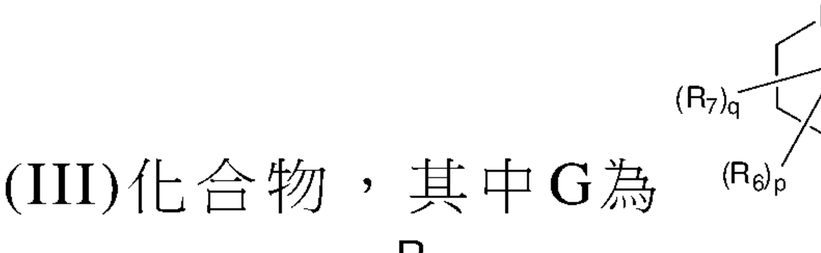
中G為 ，R_5為H，且p及q為0。在另一個實施例中，為如下

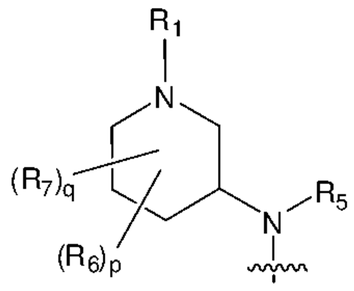
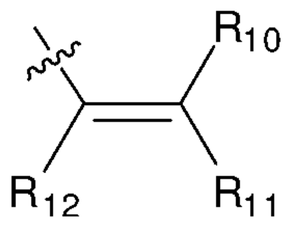


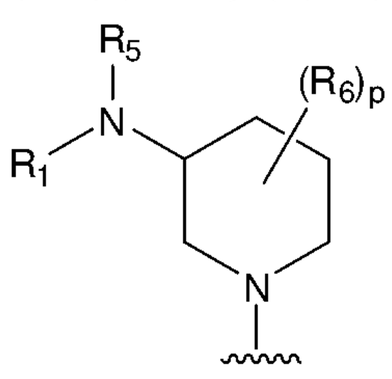
式(III)化合物，其中G為 ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，

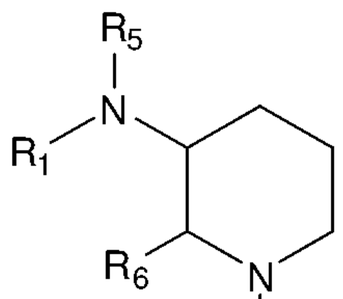


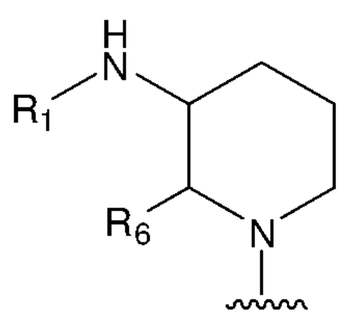
為如下式(III)化合物，其中G為 ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下

式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為  ，且R_{10}、R_{11}及R_{12}各為H。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為  ，且R_{10}、R_{11}及R_{12}各為H。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-$C(O)R_9$，R_9為  ，且R_{10}及R_{12}各為H，R_{11}為-L_1-L_2，L_1為-CH_2-，且L_2為-$N(CH_3)_2$。在另一個實施例中，為如下式(III)化合物，

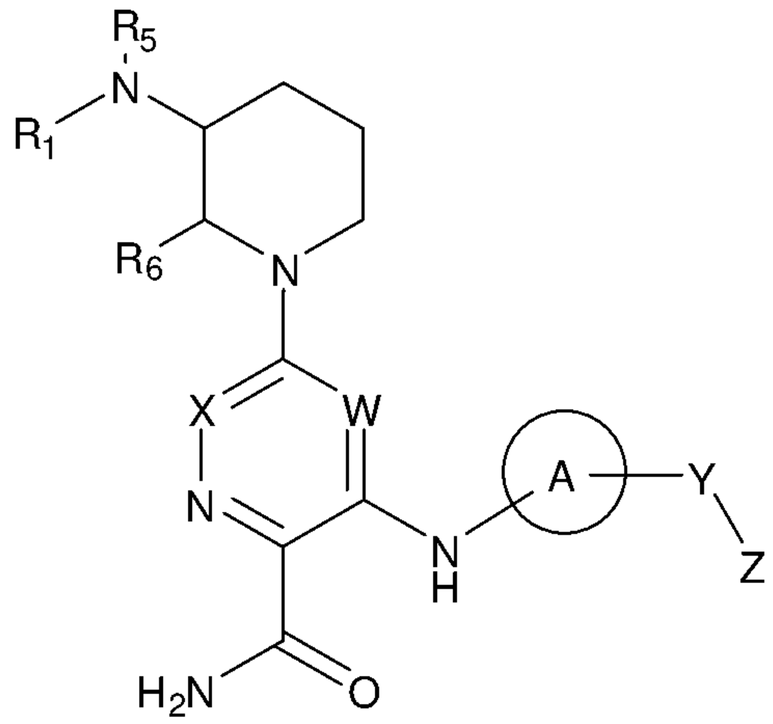
其中G為  ，R_5為H，p及q為0，R_1為-C(O)R_9，R_9為  ，且R_{11}與R_{12}一起形成一鍵。

在一個特定實施例中，關於式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)之化合物，G為  。在一個實施例中，p為0。在另一個實施例中，p為1。

在另一個實施例中，關於式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)之化合物，G為  。在一個實施例中，R_5為H或烷基。在另一個實施例中，R_5為H。

在另一個實施例中，關於式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)之化合物，G為  。

在一個特定實施例中，為具有如下結構之式(IV)化合物



式(IV)；

其中A、W、X、Y、Z、R_1、R_5及R_6如針對式(I)所描述；其限制條件為當W為N且R_1為H、t-Boc或-C(O)-CH=CH_2時，X不為C-Et或N。

在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。

在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之

C_1-C_3烷基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之嘧啶。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y不存在，且Z為經取代或未經取代之噁唑。

在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基、經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基或經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_3烷基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經

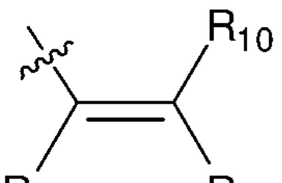
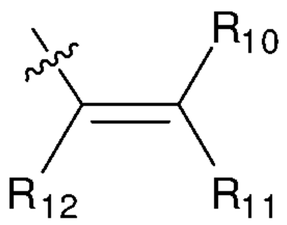
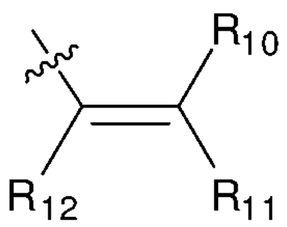
取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之嗎啉。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，為如下式(IV)化合物，其中環A為經取代或未經取代之苯基，Y為-C(O)-，且Z為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。

在一個實施例中，R_5為H或烷基。在另一個實施例中，R_5為H。

在一個實施例中，R_6為鹵素、-CN、-OH、$-NH_2$、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_2-C_6雜環烷基或$-N(R_3)_2$。在另一個實施例中，R_6為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基。在一個特定實施例中，R_6為Me。

在一個實施例中，R_1為$-CH_2R_4$、$-C(O)R_9$、$-C(O)C(O)R_9$、$-C(O)OR_4$、$-C(O)N(R_3)(R_4)$或$-S(O)_2R_9$。在一個特定實施例中，R_1為$-C(O)R_9$。

在一個實施例中，R_9為$-R_4$，且R_4為經取代或未經取代之C_6-C_{12}芳基。在另一個實施例中，R_9為$-R_4$，且R_4為經取代或未經取代之苯基。在另一個實施例中，R_9為$-R_4$，且R_4為經取代或未經取代之雜芳基。在另一個實施例中，R_9為$-R_4$，且R_4為經取代或未經取代之吡啶或嘧啶。在另一個實施例中，R_9為$-R_4$，且R_4為經取代或未經取代之C_1-C_6烷基。在另一個實施例中，R_9為$-R_4$，且R_4為經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基。在另一個實施例中，R_9為$-R_4$，且R_4為經取代或未經取代之C_2-C_7雜環烷基。

在另一個實施例中，R_9為  。在另一個實施例中，R_9為  ；且R_{10}、R_{11}，且R_{12}各為H。在另一個實施例中，R_9為  ；且R_{11}與R_{12}一起形成一鍵。

在另一個實施例中，R_9為  。

在一個實施例中，X為$C(R_2)$。在另一個實施例中，X為$C(R_2)$；且R_2為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基。在另一個實施例中，R_2為Me、Et、i-Pr或CF_3。在另一個實施例中，R_2為CN。在另一個實施例中，R_2為鹵素。在另一個實施例中，R_2為F、Cl或Br。在一個特定實施例中，R_2為H。

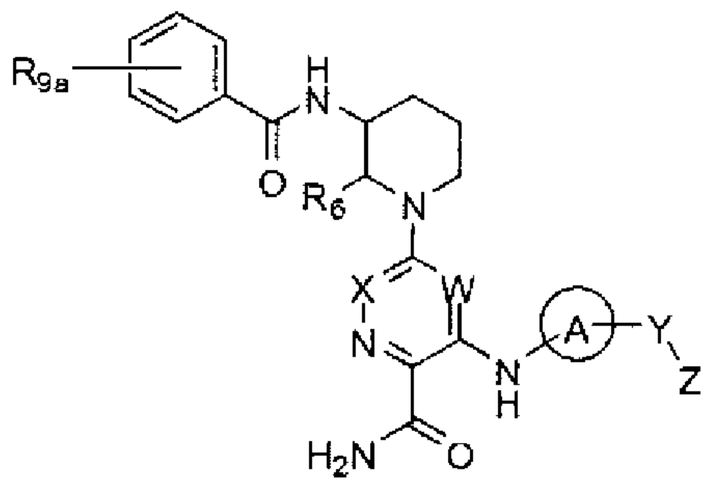
在一個實施例中，R_5為H、Me、Et或i-Pr。在一個特定實施例中，R_5為H。

在另一個實施例中，X為N。

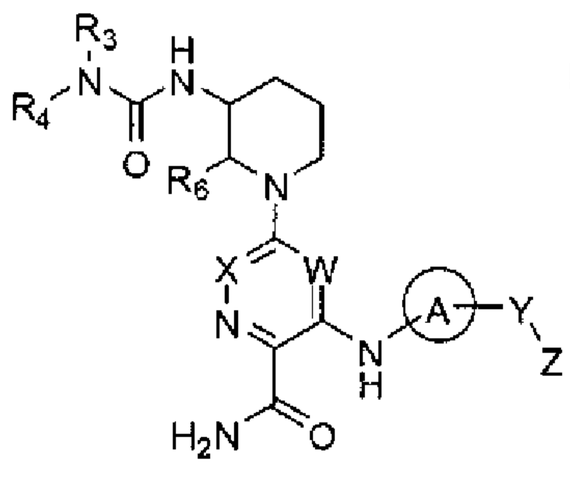
在一個實施例中，W為$C(R_2)$。在另一個實施例中，W為$C(R_2)$；且R_2為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基。在另一個實施例中，R_2為Me、Et、i-Pr或CF_3。在另一個實施例中，R_2為CN。在另一個實施例中，R_2為鹵素。在另一個實施例中，R_2為F、Cl或Br。在一個特定實施例中，R_2為H。

在另一個實施例中，W為N。

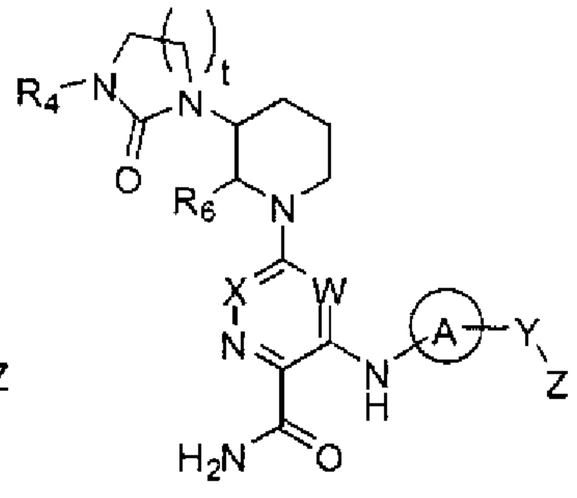
在另一個特定實施例中，為具有以下結構之式(Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf)、(Vg)或(Vh)化合物：



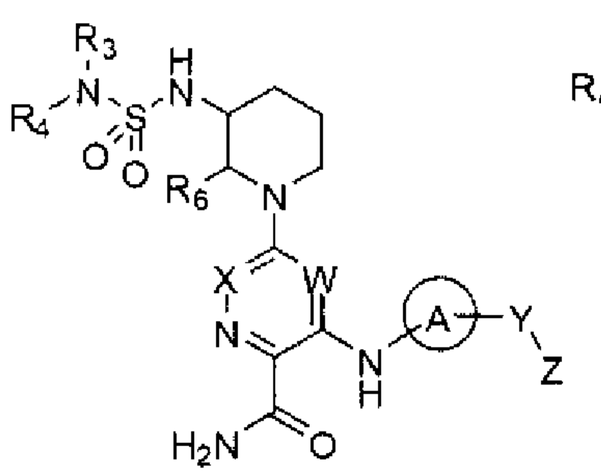
式(Va)、



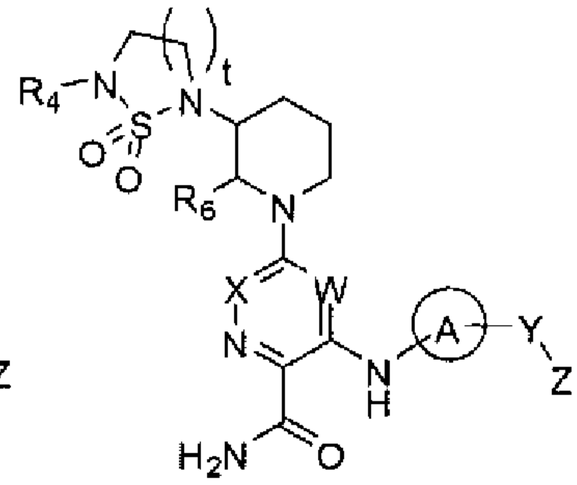
式(Vb)、



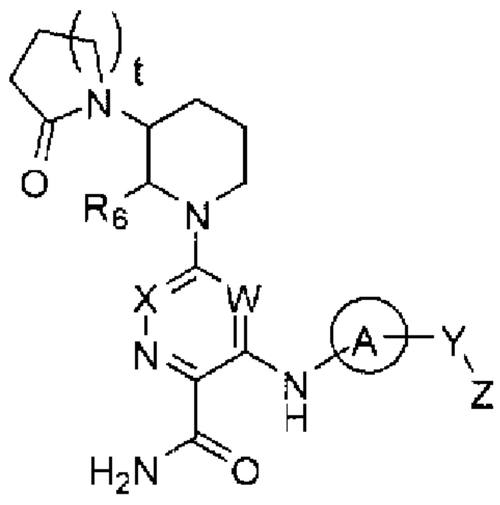
式(Vc)、



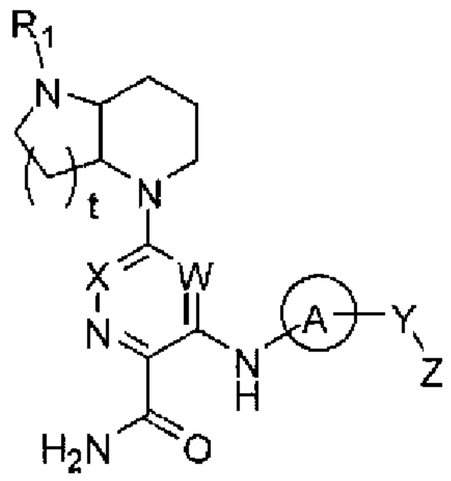
式(Vd)、



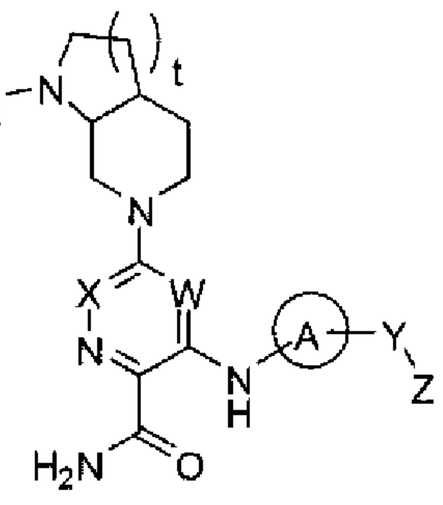
式(Ve)、



式(Vf)、



式(Vg)或



式(Vh)，

其中A、W、X、Y、Z、R_1、R_3、R_4及R_6如針對式(I)所描述；

R_{9a}為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基、經取代或未經取代之C_3-C_6雜環烷基、經取代或未經取代之C_1-C_4烷氧基、經取代或未經取代之苯氧基、鹵基或CN；且t為1、2或3。

在一個實施例中，化合物係根據式(Va)。在另一個實施例中，化合物係根據式(Vb)。在另一個實施例中，化合物係根據式(Vc)。在另

一個實施例中，化合物係根據式(Vd)。在另一個實施例中，化合物係根據式(Ve)。在另一個實施例中，化合物係根據式(Vf)。在另一個實施例中，化合物係根據式(Vg)。在另一個實施例中，化合物係根據式(Vh)。

在一個實施例中，R_{9a}為Me、Et、i-Pr、t-Bu、環丙基、OMe、F或Cl。

在一個實施例中，各R_3及R_4獨立地為H或Me。在另一個實施例中，R_4為經取代或未經取代之苯基。在一個特定實施例中，R_4為Me、Et或2-氯苯基。

在一個實施例中，R_1為Me、Et、-C(O)NMe_2或-C(O)-環丙基。

在一個實施例中，R_6為H、Me、Et或羥基甲基。在另一個實施例中，R_6為Me或CH_2OH。在一個特定實施例中，R_6為(R)-Me。

在一個實施例中，t為1。在另一個實施例中，t為2。在另一個實施例中，t為3。

在一個實施例中，W及X各為N。在另一個實施例中，W為N；且X為CH。

在一個實施例中，環A為經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之異噻唑基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之苯并噻唑基。在另一個實施例中，環A為經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之異噻唑基。

在一個實施例中，Y不存在。在另一個實施例中，Y為-O-或-

$S(O)_2$-。

在一個實施例中，Z係針對式(I)所描述。在另一個實施例中，Z為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，Y不存在；且Z為鹵基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環烷基。

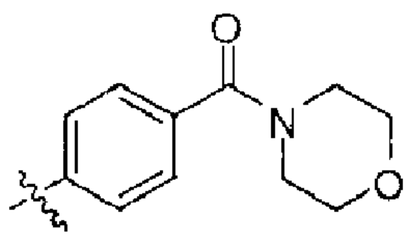
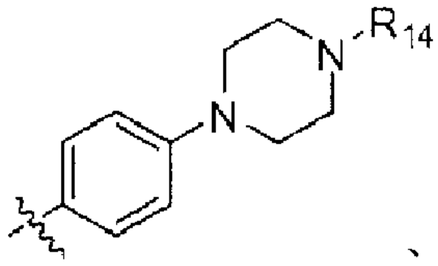
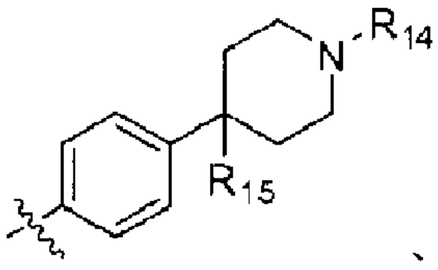
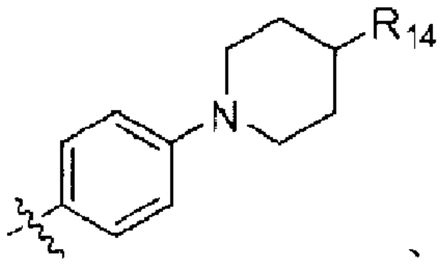
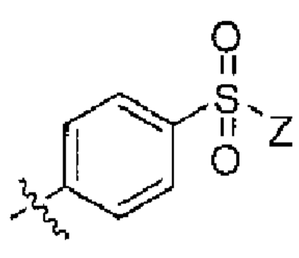
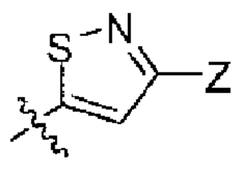
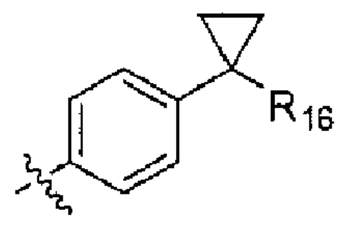
在另一個實施例中，Y不存在；且Z為Cl、F、Me、Et、i-Pr、經取代或未經取代之環丙基、經取代或未經取代之哌喃基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基或經取代或未經取代之嗎啉基。

在另一個實施例中，Y不存在；且Z為未經取代或經CN或醯胺基取代之環丙基。

在另一個實施例中，Y不存在；且Z為未經取代或經烷基、環烷基、苯基或吡啶基取代之哌啶基，各取代基未經取代或經一個、兩個或三個經取代或未經取代之烷基或未經取代或經取代之醯基取代。

在另一個實施例中，Y不存在；且Z為未經取代或經烷基、環烷基、苯基或吡啶基取代之哌嗪基，各取代基未經取代或經一個、兩個或三個經取代或未經取代之烷基或未經取代或經取代之醯基取代。

在一個特定實施例中，基團-A-Y-Z為

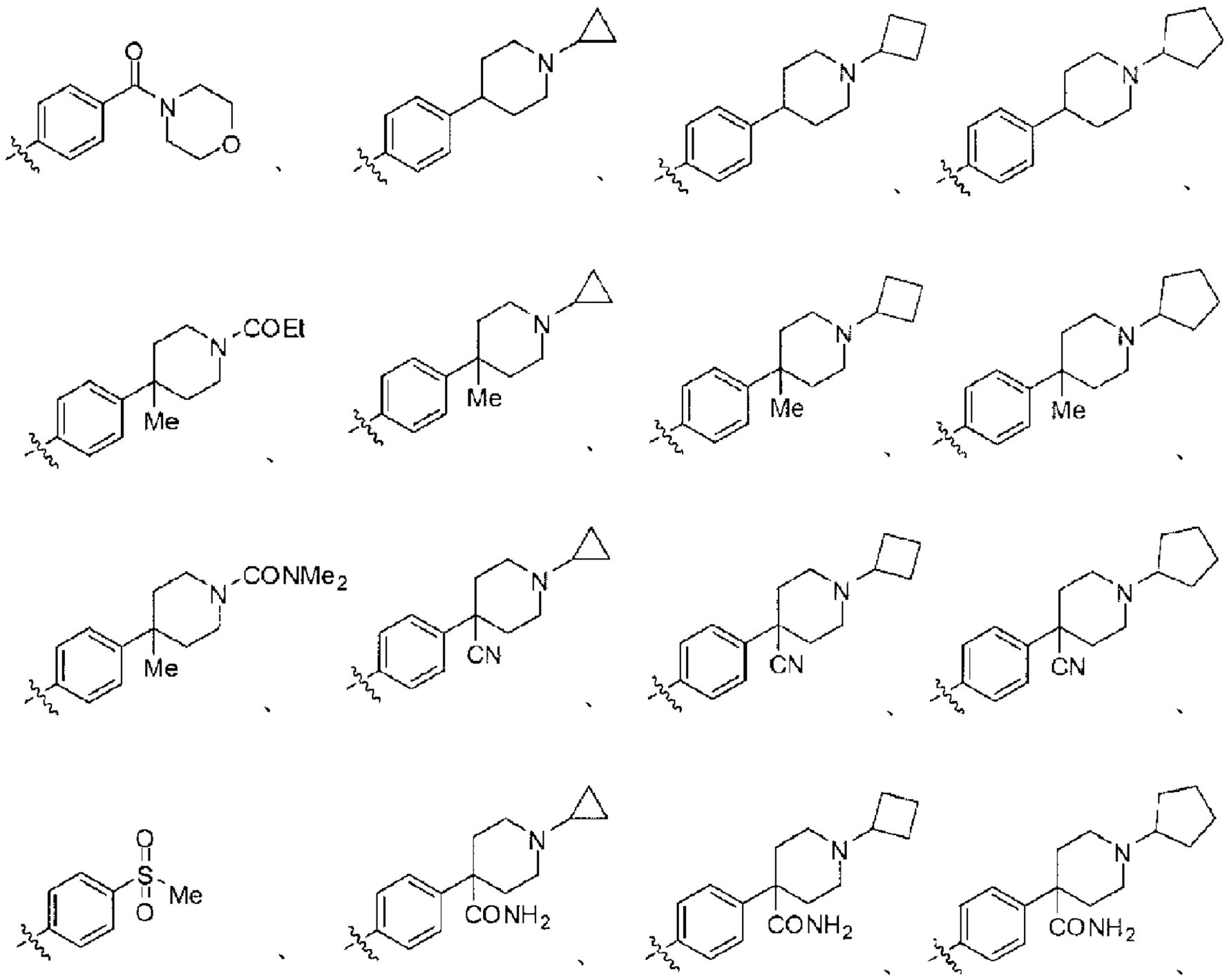

、

、

、

、

、

或

，

其中Z係針對式(I)所描述；R_{14}為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_1-C_4醯基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基或-C(O)$NR_{14a}R_{14b}$；R_{14a}及R_{14b}各獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基或R_{14a}及R_{14b}連同其連接之N一起形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；R_{15}及R_{16}各獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、CN或-C(O)$NR_{14a}R_{14b}$。

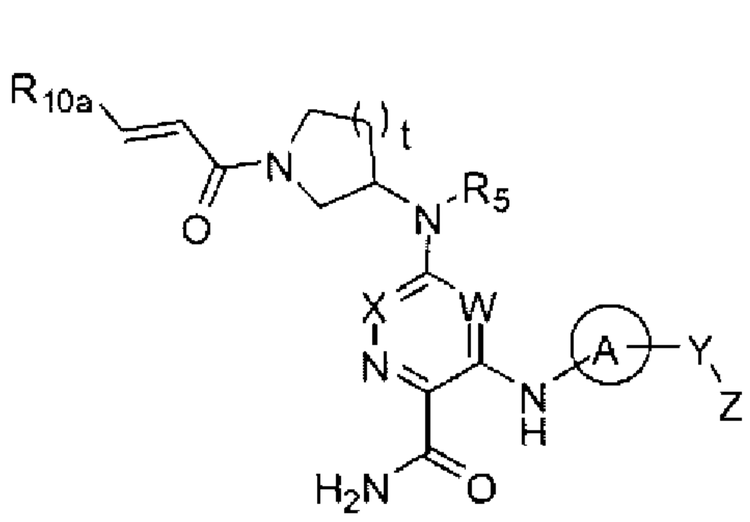
在一個實施例中，R_{14}為Me、Et、i-Pr、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一個特定實施例中，R_{14}為環丙基、環丁基或環戊基。在另一個特定實施例中，R_{14}為C(O)Me或C(O)Et。在一個實施例中，R_{15}為H、Me或CN。在一個實施例中，R_{16}為H、Me、CF_3、CN、CH_2-NH_2、OH、NH_2、-C(O)NH_2或-C(O)NMe_2。在一個實施例中，Z為Me、Et、i-Pr、環丙基或Ph。

在一個更特定實施例中，R_{14}為-C(O)Et、環丙基、環丁基或環戊基；且R_{15}為H、CN或Me。

在一個更特定實施例中，基團-A-Y-Z為：

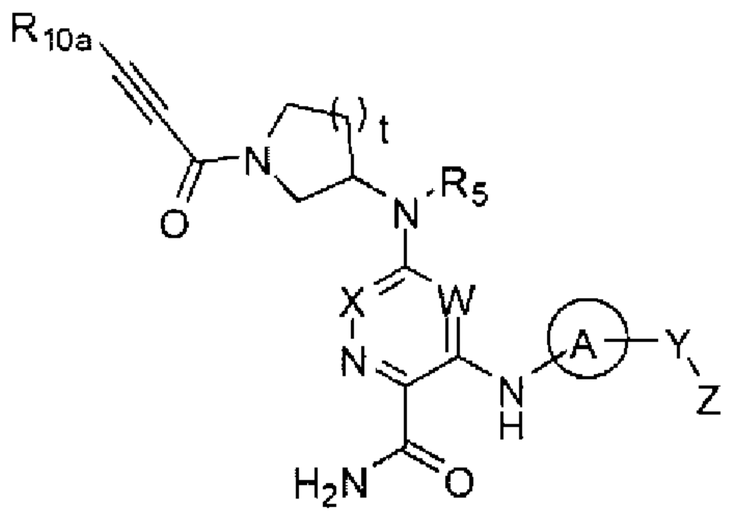


在另一個特定實施例中，為具有以下結構之式(VIa)或(VIb)化合物：



式(VIa)

或



式(VIb)

，

其中A、W、X、Y、Z及R_5如針對式(I)所描述；

R_{10a}為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基；且t為1、2或3；

其限制條件為當W為N時，X為CH或N。

在一個實施例中，化合物係根據式(VIa)。在另一個實施例中，化合物係根據式(VIb)。

在一個實施例中，R_{10a}為H、Me、CH_2-NMe_2或CH_2-N(Me)-環丙基。在一個特定實施例中，化合物係根據式(VIb)，且R_{10a}為Me。在一個實施例中，t為1。在另一個實施例中，t為2。在另一個實施例中，t為3。

在一個實施例中，W及X各為N。在另一個實施例中，W為N；且X為CH。

在一個實施例中，環A為經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之吡啶基、經取代或未經取代之喹啉基、經取代或未經取代之噻唑基、經取代或未經取代之異噻唑基、經取代或未經取代之噁唑基、經取代或未經取代之異噁唑基、經取代或未經取代之苯并噻唑基。在另一個實施例中，環A為經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之異噻唑基。

在一個實施例中，Y不存在。在另一個實施例中，Y為-O-或-

$S(O)_2$-。

在一個實施例中，Z係針對式(I)所描述。在另一個實施例中，Z為經取代或未經取代之烷基或經取代或未經取代之苯基。

在另一個實施例中，Y不存在；且Z為鹵基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之環烷基或經取代或未經取代之雜環烷基。

在另一個實施例中，Y不存在；且Z為Cl、F、Me、Et、i-Pr、經取代或未經取代之環丙基、經取代或未經取代之哌喃基、經取代或未經取代之哌啶基、經取代或未經取代之哌嗪基或經取代或未經取代之嗎啉基。

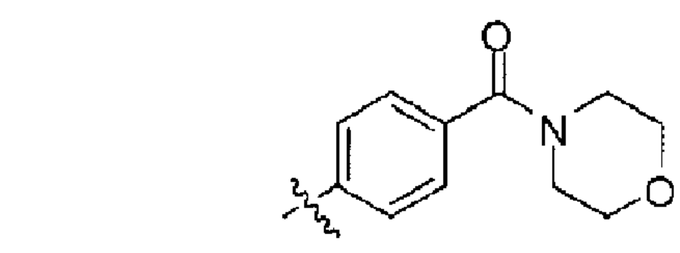
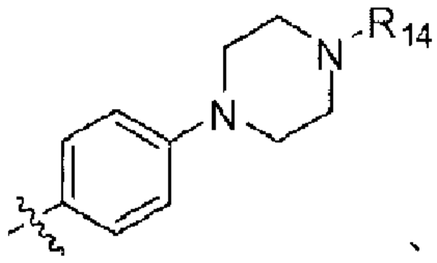
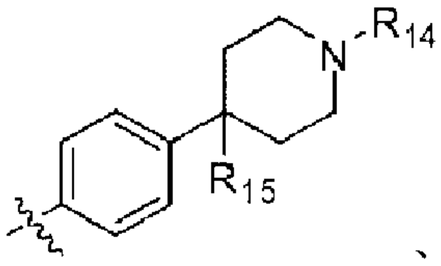
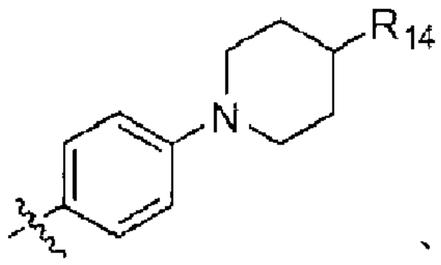
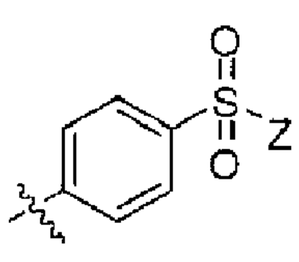
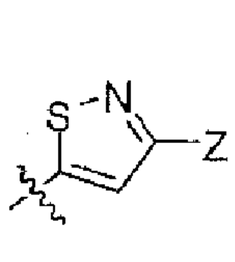
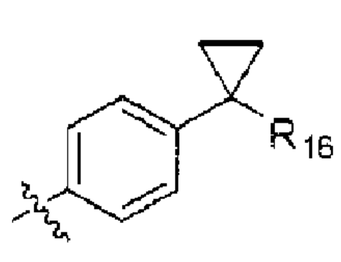
在另一個實施例中，Y不存在；且Z為未經取代或經CN或醯胺基取代之環丙基。

在另一個實施例中，Y不存在；且Z為未經取代或經烷基、環烷基、苯基或吡啶基取代之哌啶基，各取代基未經取代或經一個、兩個或三個經取代或未經取代之烷基或未經取代或經取代之醯基取代。

在另一個實施例中，Y不存在；且Z為未經取代或經烷基、環烷基、苯基或吡啶基取代之哌嗪基，各取代基未經取代或經一個、兩個或三個經取代或未經取代之烷基或未經取代或經取代之醯基取代。

在另一個實施例中，為如下式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物，其中環A為經取代或未經取代之C_1-C_{12}雜芳基。在一個特定實施例中，環A為吡啶基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基或異噁唑基。

在一個特定實施例中，基團-A-Y-Z為：

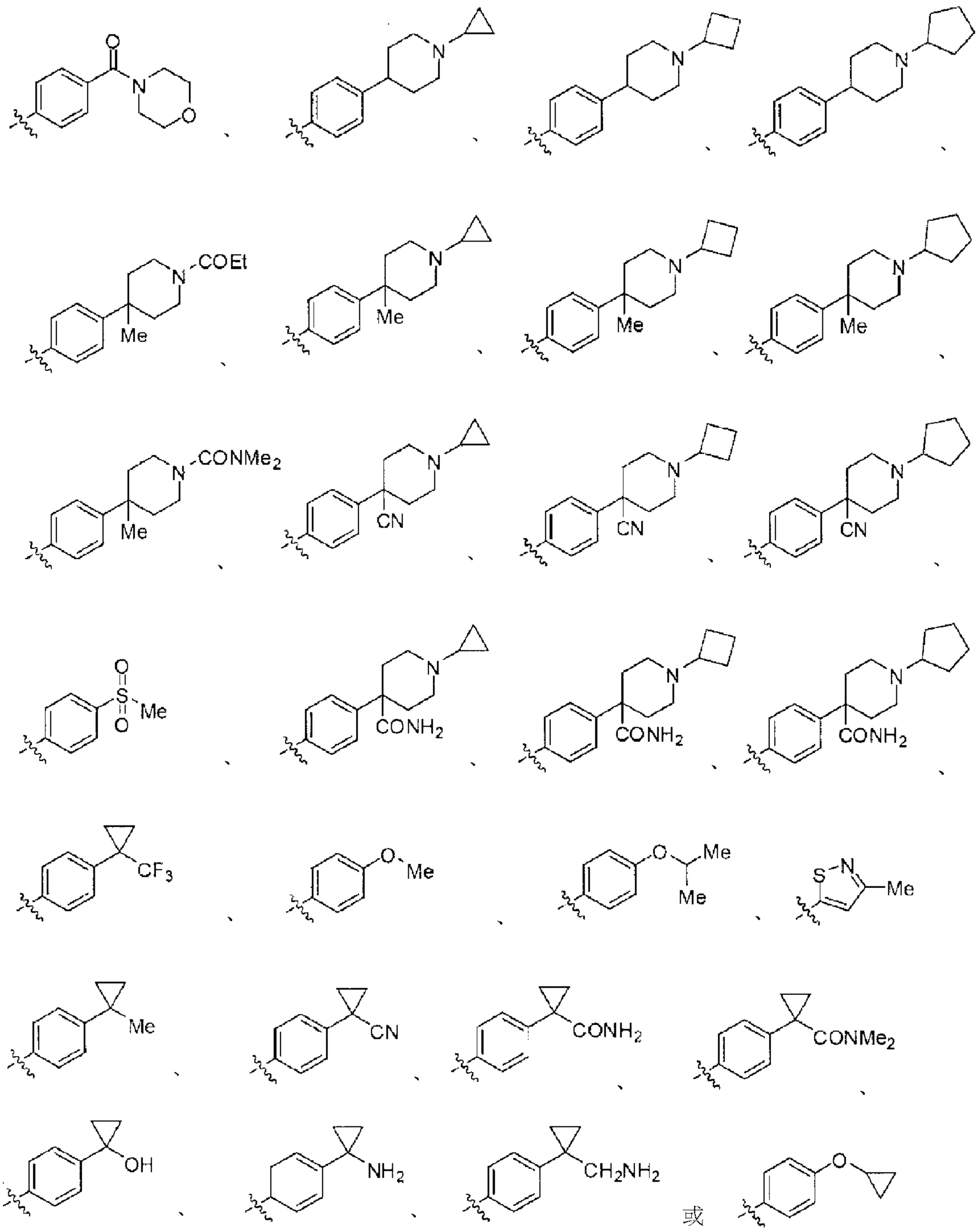

、

、

、

、

、

或

，

其中Z係針對式(I)所描述；R_{14}為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、經取代或未經取代之C_1-C_4醯基、經取代或未經取代之C_3-C_6環烷基或-C(O)$NR_{14a}R_{14b}$；R_{14a}及R_{14b}各獨立地為經取代或未經取代之C_1-C_4烷基或R_{14a}及R_{14b}連同其連接之N一起形成經取代或未經取代之C_2-C_9雜環烷基環；R_{15}及R_{16}各獨立地為H、經取代或未經取代之C_1-C_4烷基、CN或-C(O)$NR_{14a}R_{14b}$。

在一個實施例中，R_{14}為Me、Et、i-Pr、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一個特定實施例中，R_{14}為環丙基、環丁基或環戊基。在另一個特定實施例中，R_{14}為C(O)Me或C(O)Et。在一個實施例中，R_{15}為H、Me或CN。在一個實施例中，R_{16}為H、Me、CF_3、CN、CH_2-NH_2、OH、NH_2、-C(O)NH_2或-C(O)NMe_2。在一個實施例中，Z為Me、Et、i-Pr、環丙基或Ph。

在一個更特定實施例中，R_{14}為-C(O)Et、環丙基、環丁基或環戊基；且R_{15}為H、CN或Me。

在一個更特定實施例中，基團-A-Y-Z為：



在一個特定實施例中，化合物為選自由以下各物組成之群的任一化合物：

3-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)吡咯啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(三氟乙醯胺基)吡咯啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(3R)-3-環丙烷醯胺基哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[(3R)-1-(4-第三丁基苯甲醯基)哌啶-3-基]胺基}-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[(3R)-1-環丙烷羰基哌啶-3-基]胺基}-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-{[(3R)-1-(丙-2-烯醯基)哌啶-3-基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-甲基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[4-(三氟甲基)苯甲醯胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-氰基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-氯苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-氟苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)

苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-環丁烷醯胺基哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[(吡咯啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-丙醯胺基哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(丙-2-烯醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-環丙基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(環戊基胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[(丙烷-2-基)胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-乙烷磺醯胺基哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-[(嗎啉-4-羰基)胺基]哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

(3R)-3-[(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-3-基)胺基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

(3R)-3-[(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-3-基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯；

3-[(3R)-3-(2-氰基乙醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(1-氰基環丙烷醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(2-甲基丙醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(吡啶-3-醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-苯甲醯胺基哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-{[(3R)-吡咯啶-3-基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-{[(3R)-哌啶-3-基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-{[(3R)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[(3R)-1-[(2E)-4-[環丙基(甲基)胺基]丁-2-烯醯基]吡咯啶-3-基]胺基}-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-{[(3R)-1-丙醯基哌啶-3-基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[(3R)-1-[(2E)-4-[環丙基(甲基)胺基]丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]胺基}-

基}-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[(3R)-1-[(2E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]胺基}-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-苯磺醯胺基哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(吡啶-4-醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(吡啶-2-醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-苯甲醯胺基吡咯啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(噁烷-4-醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(1-甲基哌啶-4-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(1-乙醯基哌啶-4-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-環戊烷醯胺基哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(5-氯噻吩-2-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

N-[(3R)-1-(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]喹啉-3-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(N-甲基4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-[(5-氟吡啶-3-基)胺基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-[(4-甲基苯基)胺基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-[(3-甲基苯基)胺基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嘧啶-2-基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[3-(嘧啶-2-基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{甲基[(3R)-1-(丙-2-烯醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(異喹啉-1-基氧基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(嘧啶-2-醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(1,3-噻唑-2-醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(1-環丙基哌啶-4-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰

基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(1-環戊基哌啶-4-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(丁-2-炔醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-{咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醯胺基}哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-{咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醯胺基}哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-[(嗎啉-4-羰基)胺基]哌啶-1-基]-5-{[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-{[甲基(苯基)胺甲醯基]胺基}哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-{[4-(哌啶-1-基)哌啶-1-羰基]胺基}哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-[(4-甲烷磺醯基苯基)胺基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{甲基[(3R)-1-(丙-2-烯醯基)哌啶-3-基]胺基}-3-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-{[(3R)-1-[(2E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基]哌啶-3-基](甲基)胺基}-3-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-{[(丙烷-2-基氧基)羰基]({[(丙烷-2-基氧基)羰基]胺基})胺基}哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(6-環丙基-8-氟-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-2-基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-[(6-環丙基-8-氟異喹啉-1-基)氧基]哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[(苯基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

N-[(3R)-1-(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]喹啉-2-甲醯胺；

N-[(3R)-1-(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]喹啉-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(5-甲基噻吩-2-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-{[(3R)-1-(丁-2-炔醯基)哌啶-3-基](甲基)胺基}-3-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-{[(3R)-1-[(2E)-4-[環丙基(甲基)胺基]丁-2-烯醯基]哌啶-3-基](甲基)胺基}-3-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[(3R)-1-(丁-2-炔醯基)哌啶-3-基]胺基}-5-[(4-甲烷磺醯基苯基)胺基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[(3R)-1-[(2E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]胺基}-5-[(4-甲烷磺醯基苯基)胺基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[(3R)-1-[(2E)-4-[環丙基(甲基)胺基]丁-2-烯醯基]哌啶-3-基]胺基}-5-[(4-甲烷磺醯基苯基)胺基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(3R)-3-{[(4-第三丁基苯基)胺甲醯基]胺基}哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-{[(4-甲氧基苯基)胺甲醯基]胺基}哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(4-丙氧基苯甲醯胺基)

哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[4-(丙烷-2-基氧基)苯甲醯胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(5-甲基-1,2-噁唑-3-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

N-[(3R)-1-(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1-(丙烷-2-基)-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(5-甲基-1,3-噻唑-2-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(2-甲基-1,3-噻唑-5-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

N-[(3R)-1-(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1,3-苯并噻唑-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-({4-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(4-苯氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[3-氟-4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(3-側氧基嗎啉-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

N-[(3R)-1-(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1,3-苯并噁唑-2-甲醯胺；

5-{[(3R)-1-[(2E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基]哌啶-3-基](甲基)胺基}-3-[(4-苯氧基苯基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-甲基-1,3-噻唑-2-醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-({4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[2-(二甲基-側氧基-$1^{5}-氮烷基)乙氧基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(二甲基胺甲醯基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[4-(二甲基胺甲醯基)哌啶-1-基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

N-[(3R)-1-(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1-乙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醯胺；

N-[(3R)-1-(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三

嗪-3-基)哌啶-3-基]-1-環丙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醯胺；

N-[(3R)-1-(6-胺甲醯基-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1-丙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-{[4-(丙烷-2-基)哌啶-1-羰基]胺基}哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-({4-[1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-甲醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙醯胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(6-乙氧基吡啶-3-基)胺基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(4-甲烷磺醯基苯基)胺基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-1-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-甲烷磺醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(4-甲烷磺醯基苯基)胺基]-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(2-乙氧基乙氧基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(4-乙氧基苯基)胺基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(2-側氧基哌啶-1-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-5-[(喹啉-3-基)胺基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-5-[(喹啉-7-基)胺基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-({4-[1-(二甲基胺甲醯基)哌啶-4-基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯

胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-甲醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-[(喹啉-6-基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(1,3-苯并噻唑-6-基)胺基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-[(4-甲氧基苯基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-[(4-甲烷磺醯基苯基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(3R)-3-[(二乙基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-({4-[1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(4-氰基苯基)胺基]-3-[(3R)-3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-5-{[4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(1-甲醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(1-甲基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(N,N-二甲基甲脒基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(吡咯啶-1-亞胺

亞甲基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-({4-[1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基]苯基}胺基)-3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-5-({4-[1-(丙-2-烯醯基)哌啶-4-基]苯基}胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-{[乙基(甲基)胺甲醯基]胺基}哌啶-1-基]-3-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二乙基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-氟苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(丙烷-2-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1,1-二側氧基-1λ^6-硫代嗎啉-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-{[4-(哌啶-4-基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-5-{[4-(哌啶-4-基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(4-環戊基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-({4-[4-(二甲基胺甲醯基)哌啶-1-基]苯基}胺基)-3-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1,1-二側氧基-1λ^6-硫代嗎啉-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[2-氟-4-(哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(二甲基胺甲醯基)哌啶-4-基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1-甲烷磺醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)(甲基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1,1-二側氧基-1λ^6-硫代嗎啉-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-

甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-{咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醯胺基}哌啶-1-基]-3-{[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-{5-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醯胺基}哌啶-1-基]-3-{[4-(噁烷-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(哌啶-1-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1,1-二側氧基-1λ^6-硫代嗎啉-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[乙基(甲基)胺甲醯基]胺基}哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-丙醯胺基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

5-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-3-[(3R)-3-丙醯胺基哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-氟苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-(苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(4-氯苯基)胺基]-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

4-[4-({3-胺甲醯基-6-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-基}胺基)苯基]-1-(丙烷-2-基)哌啶-1-鎓-1-醇鹽；

3-[(4-氯-3-甲氧基苯基)胺基]-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-[(3-甲氧基-4-甲基苯基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(4-甲基-1-丙醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[1-(二甲基胺甲醯基)-4-甲基哌啶-4-基]苯基}胺基)-5-[(3R)-

3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(4-環丙基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-[(4-氟苯基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(4-環戊基哌嗪-1-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-({4-[(吡啶-2-基)胺甲醯基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-{[甲基(苯基)胺甲醯基]胺基}哌啶-1-基]-3-(苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[2-氯-4-(哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(二甲基胺甲醯基)哌啶-4-基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(噁烷-4-基)哌啶-4-基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-[(4-{1-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]哌啶-4-基}苯基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙烷羰基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1-甲烷磺醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

N-[(3R)-1-(5-胺甲醯基-6-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-基)哌啶-3-基]胺基甲酸乙酯；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-[(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(二甲基胺甲醯基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(吡咯啶-1-羰基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1-苯基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環己基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-甲醯胺基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-甲烷磺醯胺基哌

啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-乙烷磺醯胺基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-苯甲醯胺基哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(吡啶-3-醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(5-氟吡啶-3-醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(1-側氧基-2,3-二氫-1H-異吲哚-2-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-環丙烷醯胺基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-乙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2S,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[4-甲基-1-(丙烷-2-基)哌啶-4-基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[4-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-甲醯基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(4-甲基-1-丙醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙烷羰基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺磺醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(二甲基胺磺醯基)哌啶-4-基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(2R,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(2S,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)

苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-胺基哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(4-環己基苯基)胺基]-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-氰基環戊基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-{螺[3.3]庚烷-2-醯胺基}哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4-苯基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(6-苯基吡啶-3-醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(2R,3R)-3-苯甲醯胺基-2-甲基哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(2S,3R)-3-苯甲醯胺基-2-甲基哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(1-苯并噻吩-2-醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(3-氯苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(4-氯苯甲醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(5-氯噻吩-2-醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-環戊烷醯胺基哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(4,5,6,7-四氫-1-苯并噻吩-2-醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(5-氯吡啶-3-醯胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(萘-2-醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-胺甲醯基-1-甲基乙基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-氰基環戊基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-胺甲醯基環戊基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲

醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(4-氰基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(4-胺甲醯基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3aR,7aR)-1-(二甲基胺甲醯基)-八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3aR,7aR)-1-環丙烷羰基-八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-氰基環丙基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(4-氰基-1-環丁基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3aR,7aR)-八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[3-(3-氯苯基)-2-側氧基咪唑啶-1-基]哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]-3-{[4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]-3-(苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]-3-({4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3aR,7aR)-八氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R,4R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-4-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3aS,7aR)-1-(二甲基胺甲醯基)-八氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3aS,7aR)-1-環丙烷羰基-八氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]-3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(4-甲基-1-丙醯基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-2-甲基-

3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(4-氰基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(4-胺甲醯基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]-3-({4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-氰基環丙基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[1-(胺基甲基)環戊基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(二甲基胺甲醯基)環丙基]苯基}胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-({[3-氯-5-(三氟甲基)苯基](甲基)胺甲醯基}胺基)哌啶-1-基]-3-[(4-氟苯基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-({[3-氯-5-(三氟甲基)苯基](甲基)胺甲醯基}胺基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-氰基環丙基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-({[3-氯-5-(三氟甲基)苯基](甲基)胺甲醯基}胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)胺基]-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-[(1-環戊基-1H-吡唑-4-基)胺基]-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-(3-乙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基-1,3-二氮雜環己烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[1-(胺基甲基)環丙基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[(二甲基胺基)甲基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯

基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-[(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]氮雜環庚烷-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-環丙烷醯胺基氮雜環庚烷-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[1-(1-環戊基氮雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[1-(1-環戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[1-(1-環丙烷羰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

(4aR,8aR)-5-(5-胺甲醯基-6-{[4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基]胺基}吡嗪-2-基)-N,N-二甲基-十氫-1,5-喏啶-1-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-[(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(丙烷-2-基氧基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-{[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；

3-({4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]-3-[(4-硝基苯基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基]胺基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-乙基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

3-{[(3R)-1-(丁-2-炔醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-5-{[4-(嗎啉-4-羰基)苯基]胺基}-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺；

3-{[4-(環戊氧基)苯基]胺基}-5-[(3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]-3-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]-3-{[4-(丙烷-2-基氧基)苯基]胺基}吡嗪-2-甲醯胺；及

5-[(2R,3R)-3-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-2-甲基哌啶-1-基]-3-[(4-甲烷磺醯基苯基)胺基]吡嗪-2-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥學上可接受之前藥。

如本申請案中給出及闡述之本發明化合物的至少一些化學名稱已藉由使用市售化學命名軟體程式自動產生，且尚未獨立驗證。執行此功能之代表性程式包括Cambridge Software, Inc.出售之Chemdraw命名工具，及ChemAxon, Inc.出售之Instant JChem軟體工具。在所指示化學名稱與所描述結構存在差異之情形下，以所描述結構為準。

在另一個態樣中，為一種醫藥組合物，其包含治療有效量之式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥，及醫藥學上可接受之賦形劑。在一個實施例中，包含式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥的醫藥組合物係針對選自經口投與、非經腸投與、經頰投與、經鼻投與、局部投與或直腸投與之投與途徑而調配。

在另一個態樣中，為一種用於治療自體免疫疾病或病狀之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。在一個實施例中，自體免疫疾病係選自類風濕性關節炎或狼瘡。在另一個態樣中，為一種用於治療異種免疫疾病或病狀之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。在又一個實施例中，為一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。在一個實施例中，癌症為B細胞增殖病症。在另一個實施例中，B細胞增殖病症為彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤或慢性淋巴球性白血病。

在又一個態樣中，為一種用於治療肥大細胞增多症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。

在另一個態樣中，為一種用於治療骨質疏鬆症或骨骼再吸收障礙之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。

在另一個態樣中，為一種用於治療發炎性疾病或病狀之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥。

本文中涵蓋上文針對各種變數所述之基團的任何組合。應瞭解，一般技術者可選擇本文所提供之化合物上之取代基及取代模式以提供化學穩定且可藉由此項技術中已知之技術合成的化合物以及本文所闡述之化合物。

在整個說明書中，熟習此領域者可選擇基團及其取代基以提供穩定的部分及化合物。

在一些實施例中，式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物可逆地抑制Btk且在其他實施例中用於治療罹患布魯頓氏酪胺酸激酶依賴性或布魯頓氏酪胺酸激酶介導性病狀或疾病，包括(但不限於)癌症、自體免疫及其他發炎性疾病之患者。

在一些實施例中，式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-

(Vh)或(VIa)-(VIb)化合物不可逆地抑制Btk且在其他實施例中用於治療罹患布魯頓氏酪胺酸激酶依賴性或布魯頓氏酪胺酸激酶介導性病狀或疾病，包括(但不限於)癌症、自體免疫及其他發炎性疾病之患者。

化合物之製備

任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物可使用熟習此項技術者已知之標準合成反應或使用此項技術中已知之方法合成。該等反應可以線性順序採用，以得到化合物，或其可用以合成片段，隨後片段藉由此項技術中已知之方法接合。

本文描述抑制諸如Btk之酪胺酸激酶之活性的化合物及其製備方法。本文中亦描述此類化合物之醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上活性之代謝物及醫藥學上可接受之前藥。提供包括至少一種此類化合物或此類化合物之醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物、醫藥學上活性之代謝物或醫藥學上可接受之前藥的醫藥組合物。

用於合成本文所描述之化合物的起始物質可合成或可自諸如(但不限於)以下之商業來源獲得：Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin)、Bachem (Torrance, California)或Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)。本文所描述之化合物及其他具有不同取代基之相關化合物可使用熟習此項技術者已知之技術及材料合成，諸如以下中所描述：March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第4版，(Wiley 1992)；Carey及Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版，A卷及B卷 (Plenum 2000, 2001)；Green及Wuts, PROTECTIVE

GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS第3版(Wiley 1999)；Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷 (John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊 (Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, 第1-40卷 (John Wiley and Sons, 1991)；及Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). (均以全文引用的方式併入本文中)。用於合成本文所描述之化合物的其他方法可見於國際專利公開案第WO 01/01982901號、Arnold等人 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 2167-2170；Burchat等人 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 1687-1690中。用於製備如本文所揭示之化合物的一般方法可來源於該領域中之已知反應，且反應可藉由使用如熟習此項技術者所識別之適當試劑及條件進行修改，以引入在如本文提供之式中發現之各種部分。

反應產物可在必要時使用習知技術，包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及類似技術分離及純化。可使用習知方式(包括物理常數及光譜資料)來表徵此類物質。

本文所描述之化合物可製備為單一異構體或異構體之混合物。

化合物之其他形式

本文所揭示之化合物具有式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之結構。應瞭解，除非另外指示，否則當提及本文所描述之化合物時，意謂包括任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物，以及在此等通式範疇內之所有特定化合物。

本文所描述之化合物可具有一或多個立體中心且各中心可呈R或S組態存在。本文所呈現之化合物包括所有非對映異構、對映異構及差向異構形式以及其適當混合物。必要時，立體異構體可藉由此項技術中已知之方法，例如藉由對掌性層析管柱分離立體異構體來獲得。

非對映異構體混合物可基於其物理化學差異藉由已知方法，例如藉由層析及/或分步結晶分成其個別非對映異構體。在一個實施例中，對映異構體可藉由對掌性層析管柱分離。在其他實施例中，對映異構體可藉由與適當光學活性化合物(例如乙醇)反應將對映異構混合物轉化為非對映異構體混合物，分離非對映異構體且將個別非對映異構體轉化(例如水解)為對應純對映異構體而分離。將包括非對映異構體、對映異構體和其混合物之所有此類異構體視為本文所描述之組合物的一部分。

本文所述之方法及調配物包括使用*N*-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)或本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽以及具有相同類型活性之此等化合物之活性代謝物。在一些情況下，化合物可以互變異構體形式存在。所有互變異構體均包括在本文所呈現之化合物之範疇內。此外，本文所描述之化合物可以非溶劑化以及與諸如水、乙醇及其類似物之醫藥學上可接受之溶劑的溶劑化形式存在。亦認為本文所呈現之化合物之溶劑化形式為本文所揭示。

任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物可自任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的N-氧化物，藉由在諸如(但不限於)乙腈、乙醇、二噁烷水溶液或其類似物之適合惰性有機溶劑中，在0至

80℃下，用諸如(但不限於)硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氫化鋰、硼氫化鈉、三氯化磷、三溴化物或其類似物之還原劑處理來製備。

在一些實施例中，本文所描述之化合物以前藥形式製備。「前藥」係指在活體內轉化為母體藥物之藥劑。前藥常常適用，因為在一些情況下，其可比母體藥物更易於投與。其可例如藉由經口投與而為生物可用，而母體藥物則不行。前藥在醫藥組合物中的溶解性相較於母體藥物亦有所改良。前藥之一實例將為(但不限於)以酯(「前藥」)形式投與以促進橫越水溶解性對移動性不利之細胞膜傳遞但隨後一旦在水溶解性有益之細胞內時代謝水解為羧酸(活性實體)的本文中所描述之化合物。前藥之另一實例可為鍵結至酸基之短肽(聚胺基酸)，其中肽發生代謝展示活性部分。在某些實施例中，在活體內投與時，前藥經化學轉化為化合物之生物學上、醫藥學上或治療上活性之形式。在某些實施例中，前藥由一或多個步驟或製程酶促代謝為化合物之生物學上、醫藥學上或治療上活性之形式。為產生前藥，醫藥學上活性之化合物經改性以使得活性化合物在活體內投與時將再生。前藥可經設計以改變藥物之代謝穩定性或輸送特徵，遮蔽副作用或毒性，改良藥物之風味或改變藥物之其他特徵或性質。藉助於活體內藥效學過程及藥物代謝之知識，一旦已知醫藥學上活性之化合物，則熟習此項技術者可設計化合物之前藥。(參見例如Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392頁；Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, 第352-401頁, Saulnier等人, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*,

第4卷，第1985頁)。

本文中所描述之化合物的前藥形式包括在申請專利範圍之範疇內，其中前藥經活體內代謝以產生如本文中闡述之衍生物。在一些情況下，一些本文中所描述之化合物可為另一衍生物或活性化合物之前藥。

前藥通常適用，因為在一些情況下其比母體藥物更易於投與。其可例如藉由經口投與而為生物可用，而母體藥物則不行。前藥在醫藥組合物中的溶解性相較於母體藥物亦有所改良。前藥可設計為可逆藥物衍生物，以便用作改質劑以增強藥物向位點特異性組織之輸送。在一些實施例中，前藥之設計增加有效水溶解性。參見例如Fedorak等人，*Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995)；McLoed等人，*Gastroenterol*, 106:405-413 (1994)；Hochhaus等人，*Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992)；J. Larsen及H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987)；J. Larsen等人，*Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988)；Sinkula等人, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975)；T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, the A.C.S. Symposium Series第14卷；及Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，均以全文併入本文中。

任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物之芳環部分上的位點可進行各種代謝反應，因此諸如(僅舉例而言)鹵素之適當取代基在芳環結構上之併入可減少、最小化或除去此代謝路徑。

本文所描述之化合物包括經同位素標記之化合物，其與本文所呈現之各種式及結構中所述之化合物相同，但實際上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中常見之原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、硫、氟及氯之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl。本文所描述之某些經同位素標記之化合物(例如其中併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素之化合物)適用於藥物及/或基質組織分佈分析。此外，用諸如氘(亦即^{2}H)之同位素取代可得到由較大代謝穩定性產生之某些治療優點，例如增加活體內半衰期或降低劑量需求。

在額外或其他實施例中，本文所描述之化合物在投與有需要之生物體時發生代謝以產生代謝物，接著代謝物用以產生所需作用，包括所需治療作用。

本文所描述之化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式形成及/或使用。醫藥學上可接受之鹽的類型包括(但不限於)：(1)酸加成鹽，藉由化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之以下各酸反應而形成：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及其類似酸；或有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三

甲基乙酸、第三丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸及其類似酸；(2)當存在於母體化合物中之酸性質子經例如鹼金屬離子(例如鋰、鈉、鉀)、鹼土離子(例如鎂或鈣)或鋁離子之金屬離子置換或與有機鹼配位時形成的鹽。可接受之有機鹼包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、N-甲基葡糖胺及其類似物。可接受之無機鹼包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及其類似物。

醫藥學上可接受之鹽的對應相對離子可使用各種方法，包括(但不限於)離子交換層析法、離子層析法、毛細電泳法、感應耦合電漿、原子吸收光譜法、質譜分析或其任何組合來分析及鑑別。

藉由使用以下技術中之至少一者回收鹽：過濾、用非溶劑沈澱隨後過濾、蒸發溶劑，或在水溶液的情況下凍乾。

應瞭解，提及醫藥學上可接受之鹽包括其溶劑添加形式或晶體形式，尤其是溶劑合物或多晶型物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可在與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)結晶之過程中形成。水合物在溶劑為水時形成，或醇化物在溶劑為醇時形成。本文所描述之化合物之溶劑合物宜在本文所述之過程期間製備或形成。另外，本文中所提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文中所提供之化合物及方法之目的，將溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

應瞭解，提及鹽包括其溶劑添加形式或晶體形式，尤其是溶劑合物或多晶型物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且常常在與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)結晶之

過程中形成。水合物在溶劑為水時形成，或醇化物在溶劑為醇時形成。多晶型物包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列。多晶型物通常具有不同的X射線繞射圖、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學特性及電學特性、穩定性及溶解性。諸如再結晶溶劑、結晶速率及儲存溫度之各種因素可導致單晶體形式占主導。

本文所描述之化合物可呈各種形式，包括(但不限於)非晶體形式、研磨形式及奈米顆粒形式。此外，本文所描述之化合物包括結晶形式，亦稱為多晶型物。多晶型物包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列。多晶型物通常具有不同的X射線繞射圖、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學特性及電學特性、穩定性及溶解性。諸如再結晶溶劑、結晶速率及儲存溫度之各種因素可導致單晶體形式占主導。

醫藥學上可接受之鹽、多晶型物及/或溶劑合物之篩選及表徵可使用多種技術，包括(但不限於)熱分析、X射線繞射、光譜法、蒸汽吸附及顯微法來實現。熱分析方法針對熱化學降解或熱物理過程，包括(但不限於)多晶型轉變，且此類方法用於分析多晶形式之間的關係、測定重量損失、發現玻璃轉化溫度或用於賦形劑相容性研究。此類方法包括(但不限於)差示掃描量熱法(DSC)、調制式差示掃描量熱法(MDCS)、熱解重量分析(TGA)以及熱重量及紅外分析(TG/IR)。X射線繞射方法包括(但不限於)單晶及粉末繞射計以及同步加速輻射源。使用之各種光譜技術包括(但不限於)拉曼(Raman)、FTIR、UVIS及NMR (液態及固態)。各種顯微技術包括(但不限於)：偏光顯微法、伴以能量色散X射線分析(EDX)之掃描電子顯微法(SEM)、伴以EDX之

環境掃描電子顯微法(在氣體或水蒸汽氛圍中)、IR顯微法以及拉曼顯微法。

在整個說明書中，熟習此領域者可選擇基團及其取代基以提供穩定的部分及化合物。

醫藥組合物/調配物

醫藥組合物可以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑(包括賦形劑及助劑)來調配，該一或多種載劑促使活性化合物加工成可在醫藥學上使用之製劑。適當調配物視所選投與途徑而定。適當時且如此項技術中所瞭解，可使用熟知技術、載劑及賦形劑中之任一者。本文中所描述之醫藥組合物之概述可見於例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995) ; Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975 ; Liberman, H.A.及Lachman, L.編輯, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery* Systems, 第7版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)，以全文引用的方式併入本文中。

如本文中所使用之醫藥組合物係指本文中所描述之化合物，諸如任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物與其他化學組分，諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑的混合物。醫藥組合物促進化合物投與生物體。在實踐本文所提供之治療或使用方法時，治療有效量之本文所描述之化合物在醫藥組合物中投與患有待治療之疾病、病症或病狀的哺

乳動物。較佳地，哺乳動物為人類。治療有效量視疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效能及其他因素可極為不同。化合物可單獨或與作為混合物組分之一或多種治療劑組合使用。

在某些實施例中，組合物亦可包括一或多種pH調節劑或緩衝劑，包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及參-羥基甲胺基甲烷；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。包括維持組合物之pH值在可接受範圍內所需之量的此類酸、鹼及緩衝劑。

在其他實施例中，組合物亦可包括使組合物之重量莫耳滲透濃度達可接受範圍所需之量的一或多種鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯離子、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子之鹽；適合鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

如本文所使用之術語「醫藥組合」意謂由混合或組合一種以上活性成分所產生之產物且包括活性成分之固定與不固定組合。術語「固定組合」意謂例如本文中所描述之化合物及輔劑之活性成分均呈單一實體或劑量形式同時投與患者。術語「不固定組合」意謂例如本文中所描述之化合物及輔劑之活性成分以分開實體形式同時、並行或依次投與患者，無特定時間限制，其中此類投與在患者體內提供兩種化合物之有效水準。後者亦適用於混合物療法，例如投與三種或三種以上活性成分。

本文中所描述之醫藥調配物可藉由多種投與途徑投與個體，該

等投與途徑包括(但不限於)經口、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、經頰、局部、經直腸或經皮投與途徑。本文中所描述之醫藥調配物包括(但不限於)水性液體分散液、自乳化分散液、固溶體、脂質體分散液、氣霧劑、固體劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延時釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即與控制釋放調配物。

包括本文中所描述之化合物的醫藥組合物可以習知方式，諸如(僅舉例而言)藉助於習知混合、溶解、成粒、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、包覆或壓縮過程來製造。

醫藥組合物將包括至少一種本文中所描述之化合物，諸如任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物作為活性成分，呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式。另外，本文中所描述之方法及醫藥組合物包括使用*N*-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)以及具有相同類型活性之此等化合物的活性代謝物。在一些情況下，化合物可以互變異構體形式存在。所有互變異構體均包括在本文所呈現之化合物之範疇內。此外，本文所描述之化合物可以非溶劑化以及與諸如水、乙醇及其類似物之醫藥學上可接受之溶劑的溶劑化形式存在。亦認為本文所呈現之化合物之溶劑化形式為本文所揭示。

「消泡劑」減少加工期間之起泡，起泡可導致水性分散液凝結、成品膜中有氣泡或一般對加工產生損害。例示性消泡劑包括矽乳液或脫水山梨糖醇倍半油酸酯。

「抗氧化劑」包括例如丁基化羥基甲苯(BHT)、抗壞血酸鈉、抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉及生育酚。在某些實施例中，需要時，抗氧化劑提高化學穩定性。

在某些實施例中，本文所提供之組合物亦可包括一或多種防腐劑來抑制微生物活性。適合防腐劑包括含汞物質，諸如硝酸苯汞(merfen)及硫柳汞(thiomersal)；穩定之二氧化氯；及四級銨化合物，諸如氯化苯甲烴銨、溴化十六烷基三甲基銨及氯化十六烷基吡啶鎓。

本文中所描述之調配物可得益於抗氧化劑、金屬螯合劑、含有硫醇之化合物及其他通用穩定劑。此類穩定劑之實例包括(但不限於)：(a)約0.5%至約2% w/v甘油、(b)約0.1%至約1% w/v甲硫胺酸、(c)約0.1%至約2% w/v單硫代甘油、(d)約1 mM至約10 mM EDTA、(e)約0.01%至約2% w/v抗壞血酸、(f) 0.003%至約0.02% w/v聚山梨醇酯80、(g) 0.001%至約0.05% w/v聚山梨醇酯20、(h)精胺酸、(i)肝素、(j)硫酸葡聚糖、(k)環糊精、(l)戊聚糖聚硫酸鹽及其他類肝素、(m)二價陽離子，諸如鎂及鋅；或(n)其組合。

「黏合劑」賦予內聚品質且包括例如海藻酸及其鹽；纖維素衍生物，諸如羧甲基纖維素、甲基纖維素(例如Methocel®)、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(例如Klucel®)、乙基纖維素(例如Ethocel®)及微晶纖維素(例如Avicel®)；微晶右旋糖；直鏈澱粉；矽酸鎂鋁；多醣酸；膨潤土；明膠；聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物；交聯聚維酮；聚維酮；澱粉；預膠凝化澱粉；黃蓍膠；糊精；糖，諸如蔗糖(例如Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如Xylitab®)及乳糖；天然或合成膠，諸如

阿拉伯膠(acacia)、黃蓍膠、加特膠(ghatti gum)、艾斯殼黏液(mucilage of isapol husk)、聚乙烯吡咯啶酮(例如Polyvidone®CL、Kollidon®CL、Polyplasdone®XL-10)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蠟、海藻酸鈉及其類似物。

「載劑」或「載劑材料」包括製藥學中之任何常用賦形劑且應基於與本文所揭示之化合物，諸如任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的相容性及所需劑型之釋放型態特性來選擇。例示性載劑材料包括例如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、濕潤劑、稀釋劑及其類似物。「醫藥學上相容之載劑材料」可包括(但不限於)阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、丙三醇、矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮(PVP)、膽固醇、膽固醇酯、酪蛋白鈉、大豆卵磷脂、牛膽酸、磷脂醯膽鹼、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸氫二鉀、纖維素及纖維素結合物、硬脂醯基乳酸糖鈉、角叉菜膠、單酸甘油酯、二酸甘油酯、預膠凝化澱粉及其類似物。參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)；Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975；Liberman, H.A.及Lachman, L.編輯, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及*Pharmaceutical Dosage Forms and* Drug Delivery Systems, 第17版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

「分散劑」及/或「黏度調節劑」包括控制藥物在液體介質中或

造粒方法或摻合方法中之擴散及均質性的材料。在一些實施例中，此等試劑亦促進塗佈或侵蝕基質之效用。例示性擴散促進劑/分散劑包括例如親水性聚合物、電解質、Tween® 60或80、PEG、聚乙烯吡咯啶酮(PVP；商業上稱為Plasdone®)，及基於碳水化合物之分散劑，諸如羥丙基纖維素(例如HPC、HPC-SL及HPC-L)、羥丙基甲基纖維素(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M及HPMC K100M)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯(HPMCAS)、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烯基吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、與環氧乙烷及甲醛之4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物(亦稱為泰洛沙泊(tyloxapol))、泊洛沙姆(poloxamer)(例如Pluronics F68®、F88®及F108®，其為環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物)；及泊洛沙胺(poloxamine)(例如Tetronic 908®，亦稱為泊洛沙胺908®，其為向乙二胺依序加成環氧丙烷及環氧乙烷所衍生之四官能嵌段共聚物(BASF Corporation, Parsippany, N.J.))、聚乙烯吡咯啶酮K12、聚乙烯吡咯啶酮K17、聚乙烯吡咯啶酮K25或聚乙烯吡咯啶酮K30、聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(S-630)、聚乙二醇(例如該聚乙二醇分子量可為約300至約6000，或約3350至約4000，或約7000至約5400)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚山梨醇酯-80、海藻酸鈉、膠(諸如黃蓍膠及阿拉伯膠、瓜爾豆膠、三仙膠(包括黃原膠))、糖、纖維素材料，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚山梨醇酯-80、海藻酸鈉、聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚乙氧基化脫水山梨

糖醇單月桂酸酯、聚維酮、卡波姆(carbomer)、聚乙烯醇(PVA)、海藻酸鹽、殼聚糖及其組合。諸如纖維素或三乙基纖維素之塑化劑亦可用作分散劑。尤其適用於脂質分散液及自乳化分散液之分散劑為二肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼、來自蛋類之天然磷脂醯基膽鹼、來自蛋類之天然磷脂醯基甘油、膽固醇及十四烷酸異丙酯。

本發明組合物中亦可使用一或多種侵蝕促進劑與一或多種擴散促進劑之組合。

術語「稀釋劑」係指用以將相關化合物在傳遞之前稀釋之化合物。稀釋劑亦可用於使化合物穩定，因為其可提供較穩定環境。溶解於緩衝溶液(其亦可控制或維持pH值)中之鹽在此項技術中用作稀釋劑，包括(但不限於)磷酸鹽緩衝生理食鹽水溶液。在某些實施例中，稀釋劑增加組合物體積以促進壓縮或形成足夠體積以供針對膠囊填充進行均質摻合。此類化合物包括例如乳糖、澱粉、甘露糖醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纖維素(諸如Avicel®)；磷酸氫鈣、二水合磷酸二鈣、磷酸三鈣、磷酸鈣；無水乳糖、噴霧乾燥乳糖；預膠凝化澱粉、可壓縮糖(諸如Di-Pac® (Amstar))；甘露糖醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、基於蔗糖之稀釋劑、糖粉；單水合硫酸一氫鈣、二水合硫酸鈣；三水合乳酸鈣、葡萄糖結合劑；水解穀類固體、直鏈澱粉；粉末狀纖維素、碳酸鈣；甘胺酸、高嶺土；甘露糖醇、氯化鈉；肌醇、膨潤土及其類似物。

術語「崩解」包括當與胃腸液接觸時劑型溶解與分散。「崩解劑(Disintegration agent)或崩解劑(disintegrant)」促進物質之分解或崩解。崩解劑之實例包括澱粉，例如天然澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯

澱粉；預膠凝化澱粉，諸如National 1551或Amijel®；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel®或Explotab®；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tia®及Solka-Floc®；甲基纖維素、交聯羧甲纖維素或交聯纖維素，諸如交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)、交聯羧甲基纖維素或交聯之交聯羧甲纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮、交聯聚乙烯吡咯啶酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum® HV (矽酸鎂鋁)、膠 (諸如瓊脂、瓜爾豆膠、槐豆膠、加拉亞膠(Karaya)、果膠或黃蓍膠)；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其類似物。

「藥物吸收」或「吸收」通常係指藥物自藥物投與部位跨越屏障向血管或作用部位移動之過程，例如藥物自胃腸道向門靜脈或淋巴系統中移動。

「腸溶包衣」為在胃中保持實質上完整但在小腸或結腸中溶解及釋放藥物的物質。一般而言，腸溶包衣包含防止在胃之低pH值環境中釋放但在較高pH值(通常pH 6至7)下電離，且因此在小腸或結腸中充分溶解以釋放其中之活性劑之聚合材料。

「侵蝕促進劑」包括控制特定材料在胃腸液中之侵蝕之材料。侵蝕促進劑通常為一般技術者已知。例示性侵蝕促進劑包括例如親水性聚合物、電解質、蛋白質、肽及胺基酸。

「填充劑」包括諸如以下之化合物：乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、葡萄糖結合劑、聚葡萄糖、澱粉、預膠凝化澱粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉、聚乙二醇及其類似物。

適用於本文中所描述之調配物的「調味劑」及/或「甜味劑」包括例如阿拉伯膠糖漿、乙醯磺胺酸K、阿力甜(alitame)、茴香、蘋果、阿斯巴甜糖(aspartame)、香蕉、巴伐利亞奶油(Bavarian cream)、漿果、紅醋栗、奶油糖、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔賓治(citrus punch)、柑桔奶油、棉花糖、可可、可樂、清涼櫻桃、清涼柑桔、賽克拉美(cyclamate)、克拉美特(cylamate)、右旋糖、桉、丁香酚、果糖、雜果賓治、薑、甘草亭酸鹽、甘草糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、異麥芽糖、檸檬、酸橙、檸檬奶油、甘草酸單銨(MagnaSweet®)、麥芽糖醇、甘露糖醇、楓、藥蜀葵、薄荷醇、薄荷奶油、混合漿果、新橙皮苷DC、紐甜、橙子、梨、桃子、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet®粉末、樹莓、根汁汽水(root beer)、朗姆酒(rum)、糖精、黃樟素、山梨糖醇、留蘭香、留蘭香奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精鈉、糖精、阿斯巴甜糖、乙醯磺胺酸鉀、甘露糖醇、踝蛋白、木糖醇、蔗糖素、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖(tagatose)、紅橘、索馬甜、百果糖(tutti fruitti)、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青、木糖醇或此等調味成分之任何組合，例如茴香-薄荷醇、櫻桃-茴香、肉桂-橙子、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-檸檬、檸檬-酸橙、檸檬-薄荷、薄荷醇-桉、橙子-奶油、香草-薄荷及其混合物。

「潤滑劑」及「滑動劑」為防止、減輕或抑制材料黏著或摩擦之化合物。例示性潤滑劑包括例如硬脂酸；氫氧化鈣；滑石；硬脂基反丁烯二酸鈉；烴，諸如礦物油；或氫化植物油，諸如氫化大豆油(Sterotex®)；高碳數脂肪酸及其鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽，諸如鋁、鈣、鎂、鋅、硬脂酸、硬脂酸鈉、甘油、滑石、蠟、Stearowet®、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇，諸如Carbowax™；油酸鈉、苯甲酸鈉、甘油基二十二酸酯、聚乙二醇、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉；膠態二氧化矽，諸如Syloid™、Cab-O-Sil®；澱粉，諸如玉米澱粉、聚矽氧油、界面活性劑及其類似物。

「可量測血清濃度」或「可量測血漿濃度」描述通常以每毫升、分升或公升血清之治療劑毫克、微克或奈克數為單位量測的投與後吸附至血流之血清或血漿濃度。如本文中所使用，可量測之血漿濃度通常以ng/ml或μg/ml為單位量測。

「藥效學」係指決定相對於作用部位處之藥物濃度，所觀測到之生物反應的因素。

「藥物動力學」係指決定作用部位處適當藥物濃度之獲得及維持的因素。

「塑化劑」為用於使微膠囊化材料或膜衣軟化以使其脆性較低之化合物。適合塑化劑包括例如聚乙二醇(諸如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸、三乙基纖維素及三醋精。在一些實施例中，塑化劑亦可充當分散劑或濕潤劑。

「增溶劑」包括諸如以下之化合物：三醋精、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉(sodium doccusate)、維生素E TPGS、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、N-羥基乙基吡咯啶酮、聚乙烯吡咯啶酮、羥丙基甲基纖維素、羥丙基環糊精、乙醇、正丁醇、異丙醇、膽固醇、膽汁鹽、聚乙二醇200-600、四氫呋喃聚乙二醇醚、二乙二醇單乙醚、丙二醇及二甲基異山梨糖醇及其類似物。

「穩定劑」包括諸如任何抗氧化劑、緩衝劑、酸、防腐劑及其類似物之化合物。

如本文中所使用，「穩定狀態」為當一個給藥間隔內投與之藥物量等於消除之藥物量時，產生平穩或恆定血漿藥物暴露。

「懸浮劑」包括諸如以下之化合物：聚乙烯吡咯啶酮，例如聚乙烯吡咯啶酮K12、聚乙烯吡咯啶酮K17、聚乙烯吡咯啶酮K25或聚乙烯吡咯啶酮K30；乙烯基吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)；聚乙二醇，例如聚乙二醇分子量可為約300至約6000，或約3350至約4000，或約7000至約5400；羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥甲基纖維素乙酸硬脂酸酯；聚山梨醇酯-80；羥乙基纖維素；海藻酸鈉；膠，諸如黃蓍膠及阿拉伯膠、瓜爾豆膠、三仙膠(包括黃原膠)；糖；纖維素材料，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素；聚山梨醇酯-80；海藻酸鈉；聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯；聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯；聚維酮及其類似物。

「界面活性劑」包括諸如以下之化合物：月桂基硫酸鈉、多庫

酯鈉、Tween 60或80、三醋精、維生素E TPGS、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物(例如Pluronic® (BASF))及其類似物。一些其他界面活性劑包括聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯及植物油，例如聚氧化乙烯(60)氫化蓖麻油；及聚氧化乙烯烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。在一些實施例中，可包括界面活性劑以提高物理穩定性或用於其他目的。

「黏度增強劑」包括例如甲基纖維素、黃原膠、羧基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸鹽、阿拉伯膠、殼聚糖及其組合。

「濕潤劑」包括諸如以下之化合物：油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、多庫酯鈉、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、三醋精、Tween 80、維生素E TPGS、銨鹽及其類似物。

劑型

本文中所描述之組合物可針對經由任何習知方式投與個體而調配，包括(但不限於)經口、非經腸(例如靜脈內、皮下或肌肉內)、經頰、鼻內、直腸或經皮投與途徑。如本文所使用，術語「個體」用於意謂動物，較佳哺乳動物，包括人類或非人類。術語患者及個體可互換使用。

此外，包括任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)

或(VIa)-(VIb)之化合物的本文中所描述之醫藥組合物可調配成任何適合之劑型，包括(但不限於)供待治療之患者口服攝取的水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液及其類似物、固體口服劑型、氣霧劑、控制釋放調配物、速溶調配物、發泡調配物、凍乾調配物、錠劑、散劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、延時釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即與控制釋放調配物。

可藉由混合一或多種固體賦形劑與一或多種本文所描述之化合物，視情況研磨所得混合物，且在根據需要添加適合助劑之後將混合物加工成顆粒，獲得錠劑或糖衣藥丸核心來獲得口服使用之醫藥製劑。適合賦形劑包括例如填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、稻穀澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如聚乙烯吡咯啶酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。若需要，可添加崩解劑，諸如交聯之交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(諸如海藻酸鈉)。

糖衣藥丸核心具有適合包衣。出於此目的，可使用濃縮糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啶酮、卡波莫凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適合有機溶劑或溶劑混合物。染料或顏料可添加至錠劑或糖衣藥丸包衣以鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠囊以及由

明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之密封軟膠囊。配合插入膠囊可含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑以及視情況選用之穩定劑混合。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。此外，可添加穩定劑。用於經口投與之所有調配物均應呈適用於此類投與之劑量。

在一些實施例中，本文所揭示之固體劑型可呈以下形式：錠劑(包括懸浮錠劑、速溶錠劑、咀嚼崩解錠劑、快速崩解錠劑、發泡錠劑或囊片)、丸劑、散劑(包括無菌包裝散劑、可分配散劑或發泡散劑)、膠囊(包括軟膠囊或硬膠囊，例如由動物產生之明膠或植物產生之HPMC製成之膠囊，或「噴灑膠囊」)、固態分散體、固溶體、生物溶蝕性劑型、控制釋放調配物、脈衝釋放劑型、多微粒劑型、小丸劑、顆粒或氣霧劑。在其他實施例中，醫藥調配物呈散劑形式。在其他實施例中，醫藥調配物呈錠劑形式，包括(但不限於)速溶錠劑。另外，本文中所描述之醫藥調配物可呈單一膠囊或多個膠囊劑型投與。在一些實施例中，醫藥調配物分兩個，或三個，或四個膠囊或錠劑投與。

在一些實施例中，例如錠劑、發泡錠劑及膠囊之固體劑型藉由將任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的粒子與一或多種醫藥賦形劑混合，形成主體摻合組合物來製備。當稱此等主體摻合組合物為均質時，意謂任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的粒子均勻分散在組合物中，使得組合物可容易再分成同等有效之單位劑型，諸

如錠劑、丸劑及膠囊。個別單位劑量亦可包括膜衣，其在口服攝取時或在與稀釋劑接觸時崩解。此等調配物可藉由習知藥理學技術製造。

習知藥理學技術包括例如以下方法中之一者或組合：(1)乾式混合，(2)直接壓縮，(3)碾磨，(4)乾式或無水造粒，(5)濕式造粒，或(6)融合。參見例如Lachman等人，*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)。其他方法包括例如噴霧乾燥、盤塗佈、熔融造粒、造粒、流體化床噴霧乾燥或塗佈(例如沃斯特塗佈(wurster coating))、切向塗佈、頂部噴霧、製錠、擠壓及其類似方法。

本文中所描述之固體醫藥劑型可包括本文中所描述之化合物及一或多種醫藥學上可接受之添加劑，諸如相容載劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、塑化劑、穩定劑、穿透增強劑、濕潤劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或一或多種其組合。在其他態樣中，使用標準塗佈程序，諸如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第20版(2000)中所描述之塗佈程序，提供圍繞任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物之調配物的膜衣。在一個實施例中，塗佈任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的一些或所有粒子。在另一個實施例中，任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的一些或所有粒子微膠囊化。在另一個實施例中，任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的粒子未微膠囊化且未經塗佈。

用於本文中所描述之固體劑型的適合載劑包括(但不限於)阿拉伯

膠、明膠、膠態二氧化矽、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、麥芽糊精、丙三醇、矽酸鎂、酪蛋白鈉、大豆卵磷脂、氯化鈉、磷酸三鈣、磷酸氫二鉀、硬脂醯基乳酸鈉、角叉菜膠、單酸甘油酯、二酸甘油酯、預膠凝化澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、蔗糖、微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇及其類似物。

用於本文中所描述之固體劑型的適合填充劑包括(但不限於)乳糖、碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸氫鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、纖維素粉末、右旋糖、葡萄糖結合劑、聚葡萄糖、澱粉、預膠凝化澱粉、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化鈉、聚乙二醇及其類似物。

為儘可能有效地自固體劑型基質釋放任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物，崩解劑常常用於調配物中，尤其在劑型與黏合劑一起壓縮時。崩解劑在濕氣吸附至劑型時藉由膨脹或毛細作用幫助劑型基質破裂。適用於本文中所描述之固體劑型的崩解劑包括(但不限於)天然澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝化澱粉，諸如National 1551或Amijel®；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel®或Explotab®；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如Avicel®、Avicel®PH101、Avicel®PH102、Avicel®PH105、Elcema®P100、Emcocel®、Vivacel®、MingTia®及Solka-Floc®、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素；或交聯纖維素，諸如交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)、交聯羧甲基纖維素或交聯之交聯羧甲纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯

聚維酮、交聯聚乙烯吡咯啶酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum®HV (矽酸鎂鋁)；膠，諸如瓊脂、瓜爾豆膠、槐豆膠、加拉亞膠、果膠或黃蓍膠；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其類似物。

黏合劑賦予固體口服劑型調配物以內聚性：對於粉末填充之膠囊調配物，其幫助可填充至軟殼或硬殼膠囊之栓塞形成，且對於錠劑調配物，其確保錠劑在壓縮後保持完整且在壓縮或填充步驟之前幫助確保摻合物均勻性。適用做本文中所描述之固體劑型中之黏合劑的材料包括(但不限於)羧甲基纖維素、甲基纖維素(例如Methocel®)、羥丙基甲基纖維素(例如羥丙甲纖維素USP Pharmacoat-603、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯(Aqoate HS-LF及HS)、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(例如Klucel®)、乙基纖維素(例如Ethocel®)及微晶纖維素(例如Avicel®)、微晶右旋糖、直鏈澱粉、矽酸鎂鋁、多醣酸、膨潤土、明膠、聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物、交聯聚維酮、聚維酮、澱粉、預膠凝化澱粉、黃蓍膠、糊精；糖，諸如蔗糖(例如Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如Xylitab®)、乳糖；天然或合成膠，諸如阿拉伯膠、黃蓍膠、加特膠、艾斯殼黏液、澱粉、聚乙烯吡咯啶酮(例如Povidone®CL、Kollidon®CL、Polyplasdone®XL-10及Povidone®K-12)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、Veegum®、聚乙二醇、蠟、海藻酸鈉及其類似物。

一般而言，粉末填充之明膠膠囊調配物中使用20%-70%的黏合劑含量。錠劑調配物中之黏合劑使用量隨直接壓縮、濕式造粒、碾壓或

諸如本身可用作適度黏合劑之填充劑的其他賦形劑的使用而變化。熟習此項技術之調配者可決定調配物之黏合劑含量，但通常錠劑調配物中的黏合劑使用量至多70%。

用於本文中所描述之固體劑型的適合潤滑劑或滑動劑包括(但不限於)硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、玉米澱粉、硬脂基反丁烯二酸鈉、鹼金屬及鹼土金屬鹽(諸如鋁、鈣、鎂、鋅)、硬脂酸、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、蠟、Stearowet®、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇(諸如Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000)、丙二醇、油酸鈉、二十二酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉及其類似物。

用於本文中所描述之固體劑型的適合稀釋劑包括(但不限於)糖(包括乳糖、蔗糖及右旋糖)、多醣(包括葡萄糖結合劑及麥芽糊精)、多元醇(包括甘露糖醇、木糖醇及山梨糖醇)、環糊精及其類似物。

術語「非水溶性稀釋劑」表示通常用於藥劑調配之化合物，諸如磷酸鈣、硫酸鈣、澱粉、改性澱粉及微晶纖維素，及微纖維素(例如密度為約0.45 g/cm^3，例如艾維素(Avicel)、粉末狀纖維素)及滑石。

用於本文中所描述之固體劑型的適合濕潤劑包括例如油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、四級銨化合物(例如Polyquat 10®)、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂、多庫酯鈉、三醋精、維生素E TPGS及其類似物。

用於本文中所描述之固體劑型的適合界面活性劑包括例如月桂基硫酸鈉、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物，例如Pluronic® (BASF)及其類似物。

用於本文所描述之固體劑型的適合懸浮劑包括(但不限於)聚乙烯吡咯啶酮，例如聚乙烯吡咯啶酮K12、聚乙烯吡咯啶酮K17、聚乙烯吡咯啶酮K25或聚乙烯吡咯啶酮K30；聚乙二醇，例如聚乙二醇分子量可為約300至約6000，或約3350至約4000，或約7000至約5400；乙烯基吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚山梨醇酯-80、羥乙基纖維素；海藻酸鈉；膠，諸如黃蓍膠及阿拉伯膠、瓜爾豆膠、三仙膠(包括黃原膠)；糖；纖維素材料，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素；聚山梨醇酯-80；海藻酸鈉；聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯；聚乙氧基化脫水山梨糖醇單月桂酸酯；聚維酮及其類似物。

用於本文中所描述之固體劑型的適合抗氧化劑包括例如丁基化羥基甲苯(BHT)、抗壞血酸鈉及生育酚。

應瞭解本文中所描述之固體劑型中所用的添加劑之間存在大量重疊。因此，上文所列之添加劑應僅視為例示而非限制本文中所描述之固體劑型中可包括之添加劑類型。熟習此項技術者可容易根據所要特定特性確定此類添加劑之量。

在其他實施例中，醫藥調配物之一或多個層經塑化。說明性地，塑化劑一般為高沸點固體或液體。可添加佔塗佈組合物約0.01重

量%至約50重量% (w/w)的適合塑化劑。塑化劑包括(但不限於)鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂劑(stearol)、硬脂酸酯及蓖麻油。

壓縮錠劑為藉由壓實上述調配物之主體摻合物製成之固體劑型。在各種實施例中，經設計以在口中溶解之壓縮錠劑將包括一或多種調味劑。在其他實施例中，壓縮錠劑將包括包圍最終壓縮錠劑之膜。在一些實施例中，膜衣可提供任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物自調配物的延緩釋放。在其他實施例中，膜衣有助於實現患者順應性(例如Opadry®包衣或糖衣)。包括Opadry®之膜衣通常在錠劑重量之約1%至約3%之範圍內。在其他實施例中，壓縮錠劑包括一或多種賦形劑。

膠囊可例如藉由將上述任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的調配物之主體摻合物置放於膠囊內來製備。在一些實施例中，將調配物(非水性懸浮液及溶液)置放於軟明膠膠囊中。在其他實施例中，將調配物置放於標準明膠膠囊或非明膠膠囊(諸如包含HPMC之膠囊)中。在其他實施例中，將調配物置於噴灑膠囊中，其中膠囊可整體吞咽或在食用之前可打開膠囊且將內含物灑於食物上。在一些實施例中，治療劑量分成多個(例如兩個、三個或四個)膠囊。在一些實施例中，調配物之全部劑量在一個膠囊形式中傳遞。

在各種實施例中，將任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的粒子與一或多種賦形劑乾式摻合且

壓縮成諸如錠劑之塊狀物，其硬度足以提供實質上在經口投與之後不到約30分鐘、不到約35分鐘、不到約40分鐘、不到約45分鐘、不到約50分鐘、不到約55分鐘或不到約60分鐘內崩解之醫藥組合物，由此將調配物釋放至胃腸液中。

在另一個態樣中，劑型可包括微膠囊化調配物。在一些實施例中，微膠囊化材料中存在一或多種其他相容物質。例示性材料包括(但不限於) pH調節劑、侵蝕促進劑、消泡劑、抗氧化劑、調味劑及載劑材料，諸如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、濕潤劑及稀釋劑。

適用於本文中所描述之微膠囊化的物質包括與任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物相容的物質，其足夠將任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物與其他不相容賦形劑分離。與任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物相容之物質為延遲任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物在活體內釋放的物質。

適用於延遲包括本文所描述之化合物之調配物釋放的例示性微膠囊化物質包括(但不限於)羥丙基纖維素醚(HPC)，諸如Klucel®或Nisso HPC；低取代羥丙基纖維素醚(L-HPC)；羥丙基甲基纖維素醚(HPMC)，諸如Seppifilm-LC、Pharmacoat®、Metolose SR、Methocel®-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824及Benecel MP843；甲基纖維素聚合物，諸如Methocel®-A；羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯Aqoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS)及Metolose®；乙基纖

維素(EC)及其混合物，諸如E461、Ethocel®、Aqualon®-EC、Surelease®；聚乙烯醇(PVA)，諸如Opadry AMB；羥乙基纖維素，諸如Natrosol®；羧甲基纖維素及羧甲基纖維素之鹽(CMC)，諸如Aqualon®-CMC；聚乙烯醇及聚乙二醇共聚物，諸如Kollicoat IR®；單酸甘油酯(Myverol)；三酸甘油酯(KLX)；聚乙二醇；改性食物澱粉；丙烯酸聚合物及丙烯酸聚合物與纖維素醚之混合物，諸如Eudragit® EPO、Eudragit® L30D-55、Eudragit® FS 30D、Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® RD100、Eudragit® E100、Eudragit® L12.5、Eudragit® S12.5、Eudragit® NE30D及Eudragit® NE 40D；鄰苯二甲酸乙酸纖維素，sepifilm，諸如HPMC與硬脂酸、環糊精之混合物；及此等物質之混合物。

在其他實施例中，向微膠囊化材料中併入塑化劑，諸如聚乙二醇，例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800；硬脂酸、丙二醇、油酸及三醋精。在其他實施例中，適用於延遲醫藥組合物釋放之微膠囊化材料來自USP或國家處方集(National Formulary) (NF)。在其他實施例中，微膠囊化物質為Klucel。在其他實施例中，微膠囊化物質為甲基纖維素。

任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之微膠囊化化合物可藉由一般技術者已知之方法調配。此類已知方法包括例如噴霧乾燥製程、轉盤-溶劑製程、熱熔融製程、噴淋冷卻法、流體化床、靜電沈積、離心擠壓、旋轉懸浮分離、在液體-氣體或固體-氣體界面處聚合、加壓擠壓或噴淋溶劑萃取浴。除此等之外，亦可使用例如複合凝聚法、溶劑蒸發、聚合物-聚合物不相容

性、在液體介質中界面聚合、現場聚合、液體中乾燥及在液體介質中去溶劑化之若干化學技術。此外，亦可使用諸如碾壓、擠壓/滾圓、凝聚或奈米粒子塗佈之其他方法。

在一個實施例中，任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的粒子在調配成以上形式之一前微膠囊化。在另一個實施例中，一些或大多數粒子在進一步調配之前使用標準塗佈程序塗佈，諸如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第20版(2000)中所述之程序。

在其他實施例中，任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的固體劑量調配物經一或多個層塑化(塗佈)。說明性地，塑化劑一般為高沸點固體或液體。可添加佔塗佈組合物約0.01重量%至約50重量% (w/w)的適合塑化劑。塑化劑包括(但不限於)鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙醯化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂劑、硬脂酸酯及蓖麻油。

在其他實施例中，包括本文中所描述之任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的調配物的散劑可經調配以包括一或多種醫藥賦形劑及調味劑。此類散劑可例如藉由將調配物與視情況選用之醫藥賦形劑混合，形成主體摻合組合物來製備。其他實施例亦包括懸浮劑及/或濕潤劑。此主體摻合物均勻再分成單位劑量包裝或多劑量包裝單元。

在其他實施例中，亦根據本發明製備發泡散劑。已使用發泡鹽將藥品分散於水中以供經口投與。發泡鹽為含有藥劑於一般由碳酸氫

鈉、檸檬酸及/或酒石酸構成之乾燥混合物中的顆粒或粗糙粉末。當本文中所描述之組合物的鹽添加至水中時，酸與鹼反應釋放二氧化碳氣體，藉此引起「發泡」。發泡鹽之實例包括例如以下成分：碳酸氫鈉或碳酸氫鈉及碳酸鈉、檸檬酸及/或酒石酸之混合物。可使用引起二氧化碳釋放之任何酸-鹼組合代替碳酸氫鈉及檸檬酸及酒石酸之組合，只要該等成分適於醫藥用途且產生約6.0或較高之pH即可。

在其他實施例中，本文中所描述之包括任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的調配物為固態分散體。產生此類固態分散體之方法為此項技術中已知且包括(但不限於)例如美國專利第4,343,789號、第5,340,591號、第5,456,923號、第5,700,485號、第5,723,269號及美國公開申請案2004/0013734，各以引用的方式特定併入本文中。在其他實施例中，本文中所描述之調配物為固溶體。固溶體併有物質以及活性劑及其他賦形劑，使得加熱混合物引起藥物溶解且所得組合物隨後冷卻，得到固體摻合物，該固體摻合物可進一步調配或直接添加至膠囊或壓縮成錠劑。產生此類固溶體之方法為此項技術中已知且包括(但不限於)例如美國專利第4,151,273號、第5,281,420號及第6,083,518號，各以引用的方式特定併入本文中。

包括本文中所描述之包括任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的調配物的醫藥固體口服劑型可進一步調配，以提供任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的控制釋放。控制釋放係指任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物自

其併入之劑型根據所需型態歷經長時段釋放。控制釋放型態包括例如持續釋放、延長釋放、脈衝釋放及延緩釋放型態。與立即釋放組合物相比，控制釋放組合物根據預定型態經長時段將藥劑傳遞至個體。與習知快速釋放劑型相比，此類釋放速率可在長時段內提供治療有效含量之藥劑且由此在使副作用最小的同時提供較長之藥物反應期。此類較長反應期提供許多固有益處，該等固有益處為相應短效作用之立即釋放製劑所無法獲得的。

在一些實施例中，將本文中所描述之固體劑型調配為包覆腸溶包衣之延緩釋放口服劑型，亦即調配為利用腸溶包衣影響在小腸或胃腸道中之釋放的如本文所述之醫藥組合物之口服劑型。包覆腸溶包衣之劑型可為壓縮或模製或擠出之錠劑/模製片(mold)(包覆包衣或未包覆包衣)，其含有本身包覆包衣或未包覆包衣之活性成分及/或其他組合物成分之顆粒、粉末、丸粒、珠粒或粒子。包覆腸溶包衣之口服劑型亦可為含有本身包覆包衣或未包覆包衣之固體載劑或組合物之丸粒、珠粒或顆粒的膠囊(包覆包衣或未包覆包衣)。

如本文所使用之術語「延緩釋放」係指傳遞使得可在腸道中比不存在延緩釋放改變時實現釋放之位置遠的一些一般可預測位置進行釋放。在一些實施例中，延遲釋放之方法為包覆包衣。任何包衣均應施加至足夠厚度，使得整個包衣在pH值低於約5之胃腸液中不溶解，而在約5及高於5之pH值下溶解。預期展示pH依賴性溶解型態之任何陰離子聚合物均可用作本文中所描述之方法及組合物中的腸溶包衣，從而實現傳遞至較下部胃腸道。在一些實施例中，本文中所描述之聚合物為陰離子羧酸聚合物。在其他實施例中，聚合物及其相容混合物

及其一些特性包括(但不限於)：

蟲膠，亦稱為純化蟲膠，其為獲自昆蟲之樹脂狀分泌的精製產物。此包衣在pH >7之介質中溶解。

丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物之效能(主要為其於生物流體中之溶解性)可基於取代程度及類型而變化。適合丙烯酸聚合物之實例包括甲基丙烯酸共聚物及甲基丙烯酸銨共聚物。Eudragit系列E、L、S、RL、RS及NE (Rohm Pharma)可呈溶解於有機溶劑、水性分散液或乾燥散劑中而獲得。Eudragit系列RL、NE及RS不溶於胃腸道中，但可滲透且主要用於靶向結腸。Eudragit系列E在胃中溶解。Eudragit系列L、L-30D及S不溶於胃中且溶解於腸中；

纖維素衍生物。適合纖維素衍生物之實例為：乙基纖維素；纖維素之偏乙酸酯與鄰苯二甲酸酐之反應混合物。效能可基於取代程度及類型而變化。鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)在pH >6下溶解。Aquateric (FMC)為基於水溶液之系統且為粒子<1 μm之噴霧乾燥CAP假乳膠。Aquateric中之其他組分可包括pluronic、Tween及乙醯化單酸甘油酯。其他適合纖維素衍生物包括：乙酸纖維素偏苯三甲酸酯(Eastman)；甲基纖維素(Pharmacoat，甲基纖維素)；羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(HPMCP)；羥丙基甲基纖維素丁二酸酯(HPMCS)；及羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯(例如AQOAT (Shin Etsu))。效能可基於取代程度及類型而變化。舉例而言，諸如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F級之HPMCP為適合的。效能可基於取代程度及類型而變化。舉例而言，適合等級之羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯包括(但不限於) AS-LG (LF)，其在pH 5下溶解；AS-MG (MF)，其在pH 5.5下

溶解；及AS-HG (HF)，其在較高pH下溶解。此等聚合物呈顆粒或呈用於水性分散液之精細粉末提供；

聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯(PVAP)。PVAP在pH >5下溶解，且對水蒸氣及胃液而言滲透性低得多。

在一些實施例中，包衣可含有且一般含有塑化劑且可能含有此項技術中熟知之其他包衣賦形劑，諸如著色劑、滑石及/或硬脂酸鎂。適合塑化劑包括檸檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三醋精(三乙酸甘油酯)、乙醯基三乙基檸檬酸酯(Citroflec A2)、Carbowax 400 (聚乙二醇400)、鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯化單酸甘油酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇及鄰苯二甲酸二丁酯。詳言之，陰離子羧酸丙烯酸聚合物通常將含有10-25重量%塑化劑，尤其鄰苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯及三醋精。採用諸如噴霧或盤塗佈之習知塗佈技術施加包衣。包衣厚度必須足以確保口服劑型保持完整直至達到腸道中之所需局部傳遞部位。

可向包衣中添加著色劑、防黏劑、界面活性劑、消泡劑、潤滑劑(例如巴西棕櫚蠟或PEG)來溶解或分散塗料，且改善包衣效能及包覆包衣之產物。

在其他實施例中，本文中所描述之包括任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的調配物使用脈衝式劑型傳遞。脈衝式劑型能夠在受控制之滯後時間後之預定時間點或在特定位置提供一或多個立即釋放脈衝。包括本文中所描述之包括任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的調配物的脈衝式劑型可使用此項技術中已知之多種脈衝式調配物

投與。舉例而言，此類調配物包括(但不限於)美國專利第5,011,692號、第5,017,381號、第5,229,135號及第5,840,329中所描述之調配物，各專利以引用的方式特定併入本文中。適用於本發明調配物之其他脈衝式釋放劑型包括(但不限於)例如美國專利第4,871,549號、第5,260,068號、第5,260,069號、第5,508,040號、第5,567,441號及第5,837,284，各以引用的方式特定併入本文中。在一個實施例中，控制釋放劑型為包括各含有本文中所描述之調配物的至少兩組粒子之脈衝式釋放固體口服劑型(亦即多微粒)。第一組粒子提供在哺乳動物攝取時實質上立即劑量之任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物。第一組粒子可未包覆包衣或包括包衣及/或密封劑。第二組粒子包括包覆包衣之粒子，其在該調配物中按任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的總劑量之重量計佔約2%至約75%、約2.5%至約70%或約40%至約70%，與一或多種黏合劑混合。包衣包括量足以提供在攝取後在第二劑量釋放前約2小時至約7小時之延遲的醫藥學上可接受之成分。適合包衣包括一或多種不同程度可降解之包衣，諸如(僅舉例而言) pH敏感性包衣(腸溶包衣)，諸如丙烯酸樹脂(例如Eudragit® EPO、Eudragit® L30D-55、Eudragit® FS 30D、Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® RD100、Eudragit® E100、Eudragit® L12.5、Eudragit® S12.5及Eudragit® NE30D、Eudragit® NE 40D®)，單獨或與纖維素衍生物(例如乙基纖維素)摻合，或具有可變厚度以提供包括任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的調配物之不同釋放之非腸溶包衣。

許多其他類型之控制釋放系統為一般技術者已知且適於與本文所述之調配物一起使用。此類傳遞系統之實例包括例如基於聚合物之系統，諸如聚乳酸及聚乙醇酸、聚酸酐及聚己內酯；多孔基質；基於非聚合物之系統，其為脂質，包括固醇，諸如膽固醇、膽固醇酯及脂肪酸；或中性脂肪，諸如單酸酐油酯、二酸酐油酯及三酸酐油酯；水凝膠釋放系統；矽橡膠系統；基於肽之系統；蠟包衣；生物溶蝕性劑型；使用習知黏合劑之壓縮錠劑及其類似物。參見Liberman等人，*Pharmaceutical Dosage Forms*，第2版，第1卷，第209-214頁(1990)；Singh等人，*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*，第2版，第751-753頁(2002)；美國專利第4,327,725號、第4,624,848號、第4,968,509號、第5,461,140號、第5,456,923號、第5,516,527號、第5,622,721號、第5,686,105號、第5,700,410號、第5,977,175號、第6,465,014號及第6,932,983號，各以引用的方式特定併入本文中。

在一些實施例中，提供醫藥調配物，其包括本文中所描述之任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的粒子及至少一種分散劑或懸浮劑以經口投與個體。該調配物可為供懸浮液用之粉末及/或顆粒，且在與水混合時，獲得實質上均一之懸浮液。

用於經口投與之液體調配物劑型可為選自包括(但不限於)以下之群的水性懸浮液：醫藥學上可接受之水性口服分散液、乳液、溶液、酏劑、凝膠及糊漿。參見例如Singh等人，*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*，第2版，第754-757頁(2002)。除任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的

粒子之外，液體劑型可包括諸如以下之添加劑：(a)崩解劑；(b)分散劑；(c)潤濕劑；(d)至少一種防腐劑；(e)黏度增強劑；(f)至少一種甜味劑及(g)至少一種調味劑。在一些實施例中，水性分散液可進一步包括結晶抑制劑。

如The USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005版，第905章)中所定義，本文中所描述之水性懸浮液及分散液可保持均質狀態至少4小時。藉由符合測定整個組合物之均質性的取樣方法測定均質性。在一個實施例中，水性懸浮液可藉由物理攪拌持續少於1分鐘再懸浮成均質懸浮液。在另一個實施例中，水性懸浮液可藉由物理攪拌持續小於45秒再懸浮成均質懸浮液。在另一個實施例中，水性懸浮液可藉由物理攪拌持續小於30秒再懸浮成均質懸浮液。在另一個實施例中，不需要攪拌來維持均質水性分散液。

用於水性懸浮液及分散液之崩解劑之實例包括(但不限於)澱粉，例如天然澱粉，諸如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；預膠凝化澱粉，諸如National 1551或Amijel®；或羥基乙酸澱粉鈉，諸如Promogel®或Explotab®；纖維素，諸如木材產品；甲基結晶纖維素，例如Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tia®及Solka-Floc®；甲基纖維素；交聯羧甲纖維素；或交聯纖維素，諸如交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol®)、交聯羧甲基纖維素或交聯之交聯羧甲纖維素；交聯澱粉，諸如羥基乙酸澱粉鈉；交聯聚合物，諸如交聯聚維酮；交聯聚乙烯吡咯啶酮；海藻酸鹽，諸如海藻酸或海藻酸之鹽，諸如海藻酸鈉；黏土，諸如Veegum® HV (矽酸鎂鋁)；膠，諸如瓊脂、瓜爾豆膠、槐豆膠、

加拉亞膠、果膠或黃蓍膠；羥基乙酸澱粉鈉；膨潤土；天然海綿；界面活性劑；樹脂，諸如陽離子交換樹脂；柑桔渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉之組合；及其類似物。

在一些實施例中，適於本文中所描述之水性懸浮液及分散液的分散劑為此項技術中已知且包括例如親水性聚合物、電解質、Tween® 60或80、PEG、聚乙烯吡咯啶酮(PVP；商業上稱為Plasdone®)；及基於碳水化合物之分散劑，諸如羥丙基纖維素及羥丙基纖維素醚(例如HPC、HPC-SL及HPC-L)、羥丙基甲基纖維素及羥丙基甲基纖維素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M及HPMC K100M)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基-纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、非結晶纖維素、矽酸鎂鋁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(Plasdone®，例如S-630)、與環氧乙烷及甲醛之4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物(亦稱為泰洛沙泊)、泊洛沙姆(例如Pluronics F68®、F88®及F108®，其為環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物)；及泊洛沙胺(例如Tetronic 908®，亦稱為Poloxamine 908®，其為向乙二胺依序加成環氧丙烷及環氧乙烷所衍生之四官能嵌段共聚物(BASF Corporation, Parsippany, N.J.))。在其他實施例中，分散劑係選自不包含以下試劑中之一者之群：親水性聚合物；電解質；Tween® 60或80；PEG；聚乙烯吡咯啶酮(PVP)；羥丙基纖維素及羥丙基纖維素醚(例如HPC、HPC-SL及HPC-L)；羥丙基甲基纖維素及羥丙基甲基纖維素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M及Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu))；羧甲基纖維素

鈉；甲基纖維素；羥乙基纖維素；羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯；羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯；非結晶纖維素；矽酸鎂鋁；三乙醇胺；聚乙烯醇(PVA)；與環氧乙烷及甲醛之4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物；泊洛沙姆(例如Pluronics F68®、F88®及F108®，其為環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物)；或泊洛沙胺(例如Tetronic 908®，亦稱為Poloxamine 908®)。

適於本文中所描述之水性懸浮液及分散液的濕潤劑為此項技術中已知且包括(但不限於)鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(例如市售Tween®，諸如Tween 20®及Tween 80®(ICI Specialty Chemicals))，及聚乙二醇(例如Carbowax 3350®及1450®，及Carbopol 934® (Union Carbide))、油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧化乙烯脫水山梨糖醇單月桂酸酯、油酸鈉、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、三醋精、維生素E TPGS、牛膽酸鈉、聚二甲矽氧烷、磷脂醯膽鹼及其類似物。

本文中所描述之水性懸浮液或分散液的適合防腐劑包括例如山梨酸鉀；對羥基苯甲酸酯(例如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯)；苯甲酸及其鹽；對羥基苯甲酸之其他酯，諸如對羥基苯甲酸丁酯；醇，諸如乙醇或苯甲醇；酚化合物，諸如苯酚；或四級化合物，諸如氯化苯甲烴銨。如本文中所使用，防腐劑以足以抑制微生物生長之濃度併入劑型中。

用於本文中所描述之水性懸浮液或分散液的適合黏度增強劑包括(但不限於)甲基纖維素、黃原膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、

羥丙基甲基纖維素、Plasdon® S-630、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸鹽、阿拉伯膠、殼聚糖及其組合。黏度增強劑之濃度將視所選試劑及所要黏度而定。

適於本文中所描述之水性懸浮液或分散液的甜味劑之實例包括例如阿拉伯膠糖漿、乙醯磺胺酸K、阿力甜、茴香、蘋果、阿斯巴甜糖、香蕉、巴伐利亞奶油、漿果、紅醋栗、奶油糖、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔賓治、柑桔奶油、棉花糖、可可、可樂、清涼櫻桃、清涼柑桔、賽克拉美、克拉美特、右旋糖、桉、丁香酚、果糖、雜果賓治、薑、甘草亭酸鹽、甘草糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、異麥芽糖、檸檬、酸橙、檸檬奶油、甘草酸單銨(MagnaSweet®)、麥芽糖醇、甘露糖醇、楓、藥蜀葵、薄荷醇、薄荷奶油、混合漿果、新橙皮苷DC、紐甜、橙子、梨、桃子、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet®粉末、樹莓、根汁汽水、朗姆酒、糖精、黃樟素、山梨糖醇、留蘭香、留蘭香奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精鈉、糖精、阿斯巴甜糖、乙醯磺胺酸鉀、甘露糖醇、踝蛋白、蔗糖素、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖、紅橘、索馬甜、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青、木糖醇或此等調味成分之任何組合，例如茴香-薄荷醇、櫻桃-茴香、肉桂-橙子、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-檸檬、檸檬-酸橙、檸檬-薄荷、薄荷醇-桉、橙子-奶油、香草-薄荷及其混合物。在一個實施例中，水性液體分散液可包含濃度在佔水性分散液體積約0.001%至約1.0%範圍內之甜味劑或調味劑。在另一個實施例中，水性液體分散液可包含濃度在佔水性分散液體積約0.005%至約0.5%範圍內之甜

味劑或調味劑。在另一個實施例中，水性液體分散液可包含濃度在佔水性分散液體積約0.01%至約1.0%範圍內之甜味劑或調味劑。

除上文所列添加劑之外，液體調配物亦可包括此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑。例示性乳化劑為乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、月桂基硫酸鈉、多庫酯鈉、膽固醇、膽固醇酯、牛膽酸、磷脂醯膽鹼、油(諸如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇、脫水山梨糖醇之脂肪酸酯，或此等物質之混合物，及其類似物。

在一些實施例中，本文所述之醫藥調配物可為自乳化藥物傳遞系統(SEDDS)。乳液為一種不可混溶相通常以液滴形式於另一相中之分散液。一般而言，藉由劇烈機械分散形成乳液。與乳液或微乳液相對，SEDDS當添加至過量水中時無需任何外部機械分散或攪拌即自發地形成乳液。SEDDS之優勢在於僅需溫和混合將液滴分配於整個溶液中。此外，可在即將投與之前添加水或水相，此確保不穩定或疏水性活性成分的穩定性。因此，SEDDS提供用於經口及非經腸傳遞疏水性活性成分之有效傳遞系統。SEDDS可提供疏水性活性成分之生物可用性的改良。製造自乳化劑型之方法為此項技術中已知且包括(但不限於)例如美國專利第5,858,401號、第6,667,048號及第6,960,563號，各以引用的方式特定併入本文中。

應瞭解用於本文中所描述之水性分散液或懸浮液中的上文所列添加劑之間存在重疊，因為既定添加劑通常由此領域中之不同從業者進行不同分類，或通常用於若干不同功能中之任一者。因此，上文所

列添加劑應僅視為例示而非限制本文中所描述之調配物中可包括之添加劑類型。熟習此項技術者可根據所要特定特性容易確定此類添加劑之量。

鼻內調配物

鼻內調配物為此項技術中已知且描述於例如美國專利第4,476,116號、第5,116,817號及第6,391,452號中，各以引用的方式特定併入本文中。根據此等及此項技術中熟知之其他技術製備的包括任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的調配物係採用苯甲醇或其他適合防腐劑、碳氟化合物及/或此項技術中已知之其他增溶或分散劑來製備為於生理食鹽水中之溶液。參見例如Ansel, H. C.等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第6版(1995)。較佳地，此等組合物及調配物使用醫藥學上可接受之適合無毒成分製備。此等成分為熟習經鼻劑型製備者已知且其中一些可見於此領域中之標準參考文獻REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 第21版, 2005中。適合載劑之選擇高度取決於所要經鼻劑型之確切性質，例如溶液、懸浮液、軟膏或凝膠。除活性成分之外，經鼻劑型一般含有大量水。亦可存在少量其他成分，諸如pH調節劑、乳化劑或分散劑、防腐劑、界面活性劑、膠凝劑或緩衝劑及其他穩定及增溶劑。經鼻劑型應與鼻分泌物等張。

對於藉由吸入投與，本文中所描述之任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物可呈氣霧劑、霧狀物或散劑之形式。本文中所描述之醫藥組合物宜以來自加壓包裝或噴

霧器之氣霧劑噴霧表現形式之形式使用適合推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合氣體)來傳遞。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供傳遞計量數量之閥門來確定。諸如(僅舉例而言)用於吸入器或吹入器中之明膠之膠囊及藥筒可經調配含有本文中所描述之化合物與適合粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

經頰調配物

包括任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的經頰調配物可使用此項技術中已知之多種調配物投與。舉例而言，此類調配物包括(但不限於)美國專利第4,229,447號、第4,596,795號、第4,755,386號及第5,739,136號，各以引用的方式特定併入本文中。此外，本文中所描述之經頰劑型可進一步包括亦用以將劑型黏附至頰黏膜之生物溶蝕性(可水解)聚合物載劑。經頰劑型經製造以便在預定時段內逐漸侵蝕，其中基本上全身提供任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的傳遞。如熟習此項技術者將瞭解，經頰藥物傳遞避免經口藥物投與所遭遇之缺點，例如吸收緩慢、活性劑被胃腸道中存在之流體分解及/或肝臟中首過失活。關於生物溶蝕性(可水解)聚合物載劑，應瞭解實際上任何此類載劑均可使用，只要所需藥物釋放型態不受損即可，且載劑與任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物及經頰劑量單元中可存在之任何其他組分相容。一般而言，聚合物載劑包含可黏著於頰黏膜潤濕表面的親水性(水溶性及水可膨脹性)聚合物。本文中適用之聚合物載劑之實例包括丙烯酸聚合物及

共聚物，例如稱為「卡波姆」(Carbopol®，其可獲自B.F. Goodrich，為一種此類聚合物)者。其他組分亦可併入本文中所描述之經頰劑型中，包括(但不限於)崩解劑、稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、調味劑、著色劑、防腐劑及其類似物。對於經頰或舌下投藥，組合物可採用以習知方式調配之錠劑、口含錠或凝膠形式。

經皮調配物

本文中所描述之經皮調配物可使用此項技術中已描述之多種裝置投與。舉例而言，此類裝置包括(但不限於)美國專利第3,598,122號、第3,598,123號、第3,710,795號、第3,731,683號、第3,742,951號、第3,814,097號、第3,921,636號、第3,972,995號、第3,993,072號、第3,993,073號、第3,996,934號、第4,031,894號、第4,060,084號、第4,069,307號、第4,077,407號、第4,201,211號、第4,230,105號、第4,292,299號、第4,292,303號、第5,336,168號、第5,665,378號、第5,837,280號、第5,869,090號、第6,923,983號、第6,929,801號及第6,946,144號，各以全文引用的方式特定併入本文中。

本文中所描述之經皮劑型可併有某些在此項技術中習知之醫藥學上可接受之賦形劑。在一個實施例中，本文中所描述之經皮調配物包括至少三個組分：(1)任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的調配物；(2)穿透增強劑；及(3)水性佐劑。此外，經皮調配物可包括額外組分，諸如(但不限於)膠凝劑、乳膏及軟膏基質及其類似物。在一些實施例中，經皮調配物可進一步包括編織或非編織襯底材料以增強吸收且防止經皮調配物自皮膚移除。在其他實施例中，本文中所描述之經皮調配物可維持飽和或過

飽和狀態以促進至皮膚中之擴散。

適於經皮投與本文所描述之化合物之調配物可採用經皮傳遞裝置及經皮傳遞貼片，且可為親脂性乳液或緩衝水溶液，溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中。此類貼片可經構造以持續、脈衝式或按需求傳遞藥劑。再者，本文所描述之化合物之經皮傳遞可藉助於離子導入貼片及其類似物實現。另外，經皮貼片可提供任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的控制傳遞。藉由使用速率控制膜或將化合物捕捉於聚合物基質或凝膠內來減緩吸收速率。相對而言，可使用吸收增強劑來增加吸收。吸收增強劑或載劑可包括醫藥學上可接受之可吸收溶劑以幫助通過皮膚。舉例而言，經皮裝置係呈繃帶之形式，其包含襯底部件、含有化合物及視情況存在之載劑的儲集層、視情況存在之在長時段內以控制及預定速率將化合物傳遞至宿主皮膚之速率控制障壁、及使裝置固定於皮膚之構件。

可注射調配物

適合於肌肉內、皮下或靜脈內注射的包括任一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物的調配物可包括生理學上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液及用於復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。適合水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、十六醇聚氧乙烯醚及其類似物)、其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯，諸如油酸乙酯。可例如藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒徑及藉

由使用界面活性劑來維持適當流動性。適於皮下注射之調配物亦可含有諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分配劑之添加劑。可藉由多種抗細菌劑及抗真菌劑(諸如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來防止微生物生長。亦可需要包括等滲劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。可注射藥物形式之延長吸收可藉由使用延遲吸收之試劑，諸如單硬脂酸鋁及明膠來實現。

對於靜脈內注射，可將本文所描述之化合物於水溶液，較佳於生理學上相容之緩衝劑(諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液)中進行調配。對於經黏膜投藥，在調配物中使用適於待滲透之障壁的滲透劑。此類滲透劑一般為此項技術中已知。對於其他非經腸注射，適當調配物可包括水性或非水性溶液，較佳具有生理學上相容之緩衝劑或賦形劑。此類賦形劑一般為此項技術中已知。

非經腸注射可包括快速注射或持續輸注。注射用調配物可呈現為單位劑型，例如安瓿或多劑量容器，其中添加有防腐劑。本文中所描述之醫藥組合物可呈於油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳劑的適用於非經腸注射之形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。用於非經腸投與之醫藥調配物包括呈水溶性形式之活性化合物的水溶液。另外，可將活性化合物之懸浮液製備成適當油性注射懸浮液。適合親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯；或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況，懸浮液亦可含有適合穩定劑或增加化合物溶解

性之試劑以允許製備高度濃縮之溶液。或者，活性成分可呈在使用之前用適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原之粉末形式。

其他調配物

在某些實施例中，可採用供醫藥化合物用之傳遞系統，諸如脂質體及乳液。在某些實施例中，本文提供之組合物亦可包括選自例如以下之黏膜黏著聚合物：羧甲基纖維素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸鈉及聚葡萄糖。

在一些實施例中，本文所描述之化合物可局部投與且可調配成多種可局部投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥棒、香膏、乳膏或軟膏。此類醫藥化合物可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

本文所描述之化合物亦可調配成直腸組合物，諸如灌腸劑、直腸凝膠、直腸泡沫劑、直腸氣霧劑、栓劑、膠凍栓劑或保留灌腸劑，其含有習知栓劑基質(諸如可可豆油或其他甘油酯)以及合成聚合物(諸如聚乙烯吡咯啶酮、PEG及其類似物)。在組合物之栓劑形式中，低熔點蠟首先熔融，諸如(但不限於)脂肪酸甘油酯視情況與可可豆油組合之混合物。

給藥方法及治療方案之實例

本文所描述之化合物可用於製備用於抑制Btk或其同源物或用於治療將至少部分得益於Btk或其同源物抑制之疾病或病狀的藥劑。此外，用於治療需要此治療之個體中本文中所描述之任一疾病或病狀的方法包含向該個體投與含有治療有效量的至少一種本文中所描述之任

一式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之N-氧化物、醫藥學上活性之代謝物、醫藥學上可接受之前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物的醫藥組合物。

可投與含有本文中所描述之化合物之組合物以用於預防性及/或治療性治療。在治療應用中，將組合物以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之症狀之量投與已患疾病或病狀之患者。對此用途有效之量將視疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。認為一般技術者能夠藉由常規實驗(包括(但不限於)劑量遞增臨床試驗)確定此類治療有效量。

在預防性應用中，向易患特定疾病、病症或病狀或在其他方面有患特定疾病、病症或病狀風險之患者投與含有本文所描述之化合物之組合物。此類量定義為「預防有效量或劑量」。在此使用中，精確量亦視患者之健康狀況、體重及其類似因素而定。認為一般技術者能夠藉由常規實驗(例如劑量遞增臨床試驗)確定此類預防有效量。當用於患者中時，有效達成此用途之量將視疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。

在患者之病狀並未改良之情況下，根據醫生之判斷，化合物之投與可為長期投與，亦即持續較長時段，包括持續患者整個壽命，以改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀之症狀。

在患者狀態改善之情況下，在醫生判斷後可持續投與化合物；

或者，藥物投與劑量可暫時減少或暫時中止一段時間(亦即「藥物假期」)。藥物假期之持續時間可在2天與1年之間變化，包括僅舉例而言2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。在藥物假期期間之劑量減少量可為10%至100%，包括僅舉例而言10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

一旦患者之病狀出現改良，則在必要時投與維持劑量。隨後，根據症狀，可將投與劑量或頻率或兩者降低至維持改善之疾病、病症或病狀的水準。然而，患者可因症狀之任何復發而長期需要間歇性治療。

將對應於此類量之既定藥劑之量將視諸如以下之因素而變化：特定化合物、疾病或病狀及其嚴重程度、需要治療之個體或宿主之身分(例如體重)，但儘管如此，仍可以此項技術中已知之方式，根據圍繞此病例之特定情況，包括例如投與之特定藥劑、投與途徑、所治療之病狀及所治療之個體或宿主來常規確定。然而，一般而言，成人治療所採用之劑量將通常在每天0.02毫克至每天5000毫克或每天約1毫克至每天1500毫克範圍內。所需劑量宜以單一劑量形式呈現或以分次劑量同時投與(或歷經較短時間段)或以適當的間隔例如以每日兩次、三次、四次或更多次之子劑量形式投與。

本文中所描述之醫藥組合物可呈適合於單一投與精確劑量之單位劑型。在單位劑型中，將調配物分成含有適當量之一或多種化合物

之單位劑量。單位劑量可呈含有離散量調配物之包裝形式。非限制性實例為包裝錠劑或膠囊及於小瓶或安瓿中之散劑。水性懸浮液組合物可包裝於不可重新關閉的單劑量容器中。或者，可使用多劑量可重新關閉容器，在此情況下，在組合物中通常包括防腐劑。僅舉例而言，用於非經腸注射之調配物可呈單位劑型，包括(但不限於)安瓿或多劑量容器，其中添加有防腐劑。

前述範圍僅為例示，因為關於個別治療方案之變數數目巨大，且與此等推薦值之巨大偏差並不罕見。此類劑量可視許多變數而改變，該等變數不限於所用化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投與模式、個別個體之要求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師判斷。

此類治療方案之毒性及治療效果可藉由細胞培養物或實驗動物中之標準藥學程序，包括(但不限於)測定LD_{50} (50%群體致死劑量)及ED_{50} (50%群體治療有效劑量)來測定。毒性與治療作用之間的劑量比率為治療指數且其可表示為LD_{50}與ED_{50}之間的比率。呈現高治療指數之化合物為較佳。自細胞培養分析及動物研究獲得之資料可用於調配一系列用於人類之劑量。此類化合物之劑量較佳處於循環濃度之範圍內，其包括具有最小毒性之ED_{50}。劑量可視所採用劑型及所用投與途徑而定，在此範圍內變化。

組合治療

本文中所描述之可逆或不可逆Btk抑制劑組合物亦可與因對所治療之病狀之治療價值而選擇的其他熟知之治療試劑組合使用。一般而言，在採用組合療法之實施例中，本文中所描述之組合物與其他藥劑

不必於相同醫藥組合物中投與，且可由於不同物理及化學特徵而須藉由不同途徑投與。投與模式之確定及(可能時)以相同醫藥組合物形式投藥之合理性完全在熟練臨床醫師之知識內。初始投藥可根據此項技術中已知之既定方案進行，且隨後基於所觀測之效應，熟練臨床醫師可對劑量、投與模式及投與時間進行修改。

在某些情況下，可能適於將至少一種本文中所述之可逆或不可逆Btk抑制劑化合物與另一治療劑組合投與。僅舉例而言，若患者在接收本文中所述之可逆或不可逆Btk抑制劑化合物之一時所經歷的副效應之一為噁心，則可能適於將抗噁心劑與初始治療劑組合投與。或，僅舉例而言，本文中所述之化合物之一的治療有效性可藉由投與佐劑而增進(亦即單獨佐劑可能具有最小治療效益，但與另一治療劑組合，對患者之總治療效益有增進)。或，僅舉例而言，患者所經歷之效益可藉由將本文中所述之化合物之一與亦具有治療效益之另一治療劑(其亦構成治療方案)一起投與而增加。在任何情況下，不論所治療疾病、病症或病狀如何，患者所經歷之總效益均可簡單地為兩種治療劑累加，或患者可經歷協同效益。

所用化合物之特定選擇將視主治醫師之診斷及其對患者病狀及適當治療方案之判斷而定。化合物可視疾病、病症或病狀之性質、患者之狀況及所用化合物之實際選擇而同時(例如同時、基本上同時或在同一治療方案內)或依序投與。在治療方案期間，在評估所治療疾病及患者之狀況之後熟練醫師完全能夠確定投藥次序及各治療劑之重複投藥次數。

熟習此項技術者已知，當藥物用於治療組合中時，治療有效劑

量可能不同。以實驗方式確定用於組合治療方案中之藥物及其他藥劑之治療有效劑量的方法描述於文獻中。舉例而言，使用有節奏地給藥(亦即提供更頻繁之較低劑量以便將有毒副作用最小化)已廣泛地描述於文獻中。組合治療進一步包括在多個時間開始及終止以幫助臨床處理患者之週期性治療。

就本文中所述之組合療法而言，共同投與之化合物的劑量當然將視所用共同藥物之類型、所用特定藥物、所治療疾病或病狀等等而不同。另外，當與一或多種生物學活性劑共同投與時，本文中所提供之化合物可與生物學活性劑同時或依序投與。若依序投與，則主治醫師將決定蛋白質與生物學活性劑組合投與之適當次序。

在任何情況下，多種治療劑(其中一種為本文中所描述之式(IA)、(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(Va)-(Vh)或(VIa)-(VIb)之化合物)可以任何次序或甚至同時投與。若同時，則多種治療劑可以單一統一形式或以多種形式(僅舉例而言，以單一丸劑形式或以兩種分開丸劑形式)提供。治療劑中之一者可以多個劑量給出，或兩者均可以多個劑量形式給出。若不同時，則多個劑量之間的時間選擇可自零週以上至四週以下變動。另外，組合方法、組合物及調配物不限於僅使用兩種藥劑；亦預想使用多種治療組合。

應瞭解，治療、預防或改善尋求緩解之病狀的給藥方案可根據多種因素而修改。此等因素包括個體所罹患之病症，以及個體之年齡、體重、性別、飲食及醫學病狀。因此，實際上所用之給藥方案可能廣泛不同，且因此可背離本文中所闡述之給藥方案。

構成本文中所揭示之組合療法的藥劑可為組合劑型或呈預期用

於實質上同時投與之分開劑型。構成組合療法之藥劑亦可依序投與，其中任一治療化合物藉由需要兩步驟投藥之方案投與。兩步驟投藥方案可能需要連續投與活性劑或間隔投與分開的活性劑。多個投藥步驟之間的時段可自數分鐘至數小時變動，視各藥劑之性質而定，諸如藥劑之效能、溶解性、生物可用性、血漿半衰期及動力學型態。標靶分子濃度之晝夜節律變化亦可決定最佳給藥間隔。

另外，本文中所述之化合物亦可與可向患者提供附加或協同效益之程序組合使用。僅舉例而言，預期患者在本文中所述之方法中尋找到治療及/或預防效益，其中本文中所揭示之化合物之醫藥組合物及/或與其他治療劑之組合與基因測試組合以確定該個體是否為已知與某些疾病或病狀相關的突變基因之載體。

本文中所述之化合物及組合療法可在疾病或病狀出現之前、期間或之後投與，且投與含有化合物之組合物的時間選擇可不同。因此，舉例而言，化合物可用作預防劑，且可連續向具有患上病狀或疾病之傾向的個體投與，以便預防疾病或病狀出現。化合物及組合物可在症狀發作期間或在症狀發作之後儘可能快地投與個體。化合物之投與可在症狀發作的前48小時內、在症狀發作的前6小時內或在症狀發作的3小時內起始。初始投與可經由任何切實可行之途徑，諸如靜脈內注射、快速注射、輸注5分鐘至約5小時、丸劑、膠囊、經皮貼片、經頰傳遞及其類似途徑或其組合。化合物應在偵測或懷疑疾病或病狀發作之後只要切實可行即投與，且持續治療疾病所需之時間長度，諸如約1個月至約3個月。各個體之治療長度可不同，且長度可使用已知標準來確定。舉例而言，化合物或含有該化合物之調配物可投與持續

至少2週，在約1個月至約5年之間，或約1個月至約3年。

與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合使用之例示性治療劑

在個體罹患自體免疫疾病、發炎性疾病或過敏性疾病或處於罹患自體免疫疾病、發炎性疾病或過敏性疾病之風險中時，可逆或不可逆Btk抑制劑化合物可與一或多種以下治療劑以任何組合一起使用：免疫抑制劑(例如他克莫司(tacrolimus)、環孢素(cyclosporin)、雷帕黴素(rapamicin)、甲胺喋呤、環磷醯胺(cyclophosphamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巰嘌呤(mercaptopurine)、黴酚酸酯(mycophenolate)或FTY720)、糖皮質激素(glucocorticoid)(例如潑尼松(prednisone)、醋酸可的松(cortisone acetate)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龍(triamcinolone)、倍氯米松(beclometasone)、醋酸氟氫可的松(fludrocortisone acetate)、醋酸去氧皮質酮(deoxycorticosterone acetate)、醛固酮(aldosterone))、非類固醇消炎藥(例如水楊酸鹽、芳基烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基鄰胺基苯甲酸、昔康(oxicam)、昔布(coxib)或磺醯替苯胺(sulphonanilide))、Cox-2特異性抑制劑(例如伐地昔布(valdecoxib)、塞內昔布(celecoxib)或羅非昔布(rofecoxib))、來氟米特(leflunomide)、硫代葡萄糖金(gold thioglucose)、硫代蘋果酸金(gold thiomalate)、奧若芬(aurofin)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、羥基氯奎寧(hydroxychloroquinine)、二甲胺四環素(minocycline)、TNF-α結合蛋白(例如英利昔單抗(infliximab)、依那西普(etanercept)或阿達木單抗(adalimumab))、阿巴西普(abatacept)、阿那白滯素(anakinra)、干擾素-β、干擾素-γ、介白素-

2、過敏疫苗、抗組織胺、抗白三烯(antileukotriene)、β-促效劑、茶鹼(theophylline)或抗膽鹼激導性劑(anticholinergic)。

在個體罹患B細胞增殖病症(例如漿細胞骨髓瘤)或處於罹患B細胞增殖病症之風險中時，個體可用可逆或不可逆Btk抑制劑化合物與一或多種其他抗癌劑之任何組合來治療。在一些實施例中，一或多種抗癌劑為促細胞凋亡劑。抗癌劑之實例包括(但不限於)以下中任一者：棉酚(gossyphol)、根納三思(genasense)、多酚E、氯富辛(Chlorofusin)、全反式視黃酸(ATRA)、苔蘚蟲素(bryostatin)、腫瘤壞死因子相關細胞凋亡誘發配位體(TRAIL)、5-氮雜-2'-去氧胞苷、全反式視黃酸、小紅莓、長春新鹼(vincristine)、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱(gemcitabine)、伊馬替尼(Gleevec®)、格爾德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412或PD184352、亦稱為「太平洋紫杉醇(paclitaxel)」之Taxol™ (其為藉由增強及穩定化微管形成而起作用之熟知抗癌藥物)及Taxol™之類似物(諸如Taxotere™)。具有基本紫杉烷構架作為共用結構特徵之化合物亦已展示由於穩定化微管而能夠阻滯處於G2-M期之細胞，且可適用於與本文中所述之化合物組合治療癌症。

與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合使用之抗癌劑之其他實例包括有絲分裂原活化蛋白激酶信號傳導之抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素或LY294002；Syk抑制劑；

mTOR抑制劑；及抗體(例如美羅華(rituxan))。

可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合利用之其他抗癌劑包括阿黴素(Adriamycin)、放線菌素(Dactinomycin)、博萊黴素(Bleomycin)、長春鹼(Vinblastine)、順鉑、阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(ametantrone acetate)；胺魯米特(aminoglutethimide)；安吖啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；安麯黴素(anthramycin)；天冬醯胺酶；曲林菌素(asperlin)；阿紮胞苷(azacitidine)；阿紮替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安；放線菌素C (cactinomycin)；卡普睾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；克拉屈濱；甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷(cytarabine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；鹽酸道諾黴素；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧；地吖醌(diaziquone)；小紅莓；鹽酸小紅莓；曲洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸曲洛昔芬；丙酸屈他雄酮(dromostanolone

propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啶(epipropidine)；鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estramustine)；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑(etanidazole)；依託泊苷；磷酸依託泊苷；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維A胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱；氟尿嘧啶；氟西他濱(fluorocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱；鹽酸吉西他濱；羥基脲(hydroxyurea)；鹽酸艾達黴素；異環磷醯胺(ifosfamide)；依莫福辛(iimofosine)；介白素I1 (包括重組介白素II或r1L2)、干擾素α-2a；干擾素α-2b；干擾素α-n1；干擾素α-n3；干擾素β-1a；干擾素γ-1b；異丙鉑(iproplatin)；鹽酸伊立替康；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸二氯甲二乙胺；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸甲烯雌醇(melengestrol acetate)；美法侖；美諾立爾(menogaril)；巰嘌呤；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；蔓托寧(metoprine)；美妥替哌(meturedepa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；米托司培(mitosper)；米托

坦(mitotane)；鹽酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)；黴酚酸；諾考達唑(nocodazoie)；諾加黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；羅穀亞胺(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈佐星(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；喃氟啶(tegafur)；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睾內酯(testolactone)；噻咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤；噻替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紮明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；葡糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；烏

瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春鹼；硫酸長春新鹼；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。

可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合利用之其他抗癌劑包括：20-表-1,25二羥維生素D3；5-乙炔尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星；醯基富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新；阿地介白素；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀(ambamustine)；艾美多(amidox)；阿米福汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吖啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；抗背部化形態發生蛋白-1；抗雄激素(前列腺癌)；抗雌激素；抗新普拉通(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；無嘌呤核酸(apurinic acid)；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新司坦汀1 (axinastatin 1)；阿新司坦汀2 (axinastatin 2)；阿新司坦汀3 (axinastatin 3)；阿紮司瓊(azasetron)；阿紮托新(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；漿果赤黴素III (baccatin III)衍生物；巴拉諾

(balanol)；巴馬司他；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫卟酚(benzochlorin)；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstaurosporine)；β內醯胺衍生物；β-阿立辛(beta-alethine)；β克拉黴素B (betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；bFGF抑制劑；比卡魯胺；比生群；雙氮丙啶基精胺(bisaziridinylspermine)；雙奈法德；雙特拉汀A (bistratene A)；比折來新；比銳來特(breflate)；溴匹立明；布度鈦(budotitane)；丁硫胺酸磺醯亞胺(buthionine sulfoximine)；卡泊三醇(calcipotriol)；鈣磷酸蛋白C (calphostin C)；喜樹鹼(camptothecin)衍生物；金絲雀痘IL-2 (canarypox IL-2)；卡培他濱(capecitabine)；羧醯胺-胺基-三唑；羧胺三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生抑制劑；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗樹精胺(castanospermine)；殺菌肽B (cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；克羅林(chlorlns)；氯喹喏啉磺醯胺(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順式卟啉(cis-porphyrin)；克拉屈濱；克羅米芬類似物(clomifene analogues)；克黴唑(clotrimazole)；克立黴素A (collismycin A)；克立黴素B (collismycin B)；康柏斯達汀A4 (combretastatin A4)；康柏斯達汀類似物；康納京尼(conagenin)；卡那貝西汀816 (crambescidin 816)；克立那托(crisnatol)；念珠藻環肽8 (cryptophycin 8)；念珠藻環肽A衍生物；卡拉新A (curacin A)；環戊蒽醌(cyclopentanthraquinone)；環普蘭姆(cycloplatam)；西匹黴素(cypemycin)；阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosfate)；溶細胞因子；細胞抑素(cytostatin)；達昔單抗(daclixim ab)；地西他濱；去氫膜海鞘素B (dehydrodidenmin B)；地洛瑞林(deslorelin)；地塞米松；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐

生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吖醌；迪德尼B(didemnin B)；地多西(didox)；二乙基降精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮胞苷；9-二噁黴素(9-dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；二十二醇(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；曲洛昔芬；屈大麻酚；倍癌黴素SA(duocarmycin SA)；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitefur)；表柔比星；愛普列特(epristeride)；雌莫司汀(estramustine)類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑；磷酸依託泊苷；依西美坦(exemestane)；法屈唑；法紮拉濱；芬維A胺；非格司亭；非那雄安(finasteride)；夫拉平度；氟卓斯汀(flezelastine)；氟斯特酮(fluasterone)；氟達拉濱；鹽酸氟道諾黴素(fluorodaunorunicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星；福莫司汀(fotemustine)；德卟啉釓(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎵；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱；麩胱甘肽抑制劑；和普蘇姆(hepsulfam)；和瑞古林(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；艾達黴素；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑吖啶酮(imidazoacridone)；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激肽；胰島素樣生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苄胍(iobenguane)；碘多柔比星(iododoxorubicin)；4-甘薯醇(ipomeanol, 4-)；伊羅普拉

(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯胍唑(isobengazole)；異質哈立康定B (isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；傑斯普拉克立德(jasplakinolide)；卡哈拉立德F (kahalalide F)；三乙酸片螺素-N (lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽；雷那黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)；立托斯坦汀(leptolstatin)；來曲唑；白血病抑制因子；白血球α干擾素；亮丙立德+雌激素+孕酮(leuprolide+estrogen+progesterone)；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑；線性多元胺類似物；親脂性雙醣肽；親脂性鉑化合物；立索克林醯胺7 (lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯吲磷脂(lombricine)；洛美曲索；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；鑥德卟啉(lutetium texaphyrin)；立索茶鹼(lysofylline)；溶胞肽；美坦新(maitansine)；麥洛坦汀A (mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；乳腺絲抑蛋白(maspin)；基質溶素抑制劑(matrilysin inhibitor)；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾；麥爾巴隆(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；蛋胺酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙股RNA；丙脒腙(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafide)；米托毒素纖維母細胞生長因子-沙泊寧(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin)；米托蔥醌；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；人絨毛膜促性腺激素單株抗體；單磷醯基脂質A+分支桿菌細胞壁sk；莫哌

達醇(mopidamol)；多耐藥性基因抑制劑；基於多腫瘤抑制因子1之療法；氮芥抗癌劑；印度洋海綿B (mycaperoxide B)；分支桿菌細胞壁提取物；美瑞泡仁(myriaporone)；N-乙醯地那林(N-acetyldinaline)；N-經取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮+戊唑星(naloxone+pentazocine)；納帕維(napavin)；萘萜二醇(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；萘達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性內肽酶；尼魯米特(nilutamide)；尼撒黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；紐崔林(nitrullyn)；O6-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克恩(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧拉新(oracin)；口服細胞因子誘導劑；奧馬鉑；奧沙特隆(osaterone)；奧賽力鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；帕諾明(palauamine)；棕櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；人參三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉貝新(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶；皮地新(peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他丁(pentostatin)；噴唑(pentrozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺；紫蘇子醇(perillyl alcohol)；吩嗪黴素(phenazinomycin)；苯乙酸酯(phenylacetate)；磷酸酶抑制劑；畢西巴尼(picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；普來司汀A (placetin A)；普來司汀B (placetin B)；纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；卟吩姆鈉；泊非

黴素(porfiromycin)；潑尼松；丙基雙-吖啶酮；前列腺素J2；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；蛋白激酶C抑制劑；微藻(microalgal)；蛋白酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素(purpurin)；吡唑啉吖啶(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血紅素聚氧乙烯結合物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylene conjugate)；raf拮抗劑；雷替曲賽(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；ras法呢基蛋白轉移酶抑制劑(ras farnesyl protein transferase inhibitor)；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基瑞替立汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸銖Re 186 (rhenium Re 186 etidronate)；根瘤菌素；核糖酶；RII視黃醯胺(RII retinamide)；羅穀亞胺(rogletimide)；羅希吐鹼(rogletimide)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；魯濱吉隆B1 (rubiginone B1)；魯泊塞(ruboxyl)；沙芬戈；聖特平(saintopin)；SarCNU；沙卡弗托A (sarcophytol A)；沙格司亭；Sdi 1模擬劑；司莫司汀；衰老衍生抑制劑1；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；西佐喃(sizofuran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索佛羅(solverol)；促生長因子結合蛋白；索納明(sonermin)；斯帕福斯酸(sparfosic acid)；斯皮卡黴素D (spicamycin D)；螺莫司汀；斯蘭羅皮汀(splenopentin)；海綿抑素1 (spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯替皮米德(stipiamide)；基質溶素抑制劑(stromelysin inhibitor)；索非羅新(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑；磺化偏端黴素(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成葡糖胺聚

糖；他莫司汀(tallimustine)；甲碘化他莫昔芬(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；噴氟啶；碲哌喃鎓(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑(telomerase inhibitor)；替莫泊芬；替莫唑胺；替尼泊苷；四氯十氧化物；替唑明(tetrazomine)；噻立拉斯汀(thaliblastine)；噻考瑞林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬劑；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生成素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺素；乙基初卟啉錫(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紮明；二氯化二茂鈦(titanocene bichloride)；托普升替(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸；三乙醯基尿苷；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；替伏汀(tyrphostins)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖竇衍生生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；凡瑞林B (variolin B)；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；凡拉明(veramine)；凡啶(verdin)；維替泊芬；長春瑞賓；維薩汀(vinxaltine)；維他欣(vitaxin)；伏氯唑；紮諾特隆(zanoterone)；折尼鉑；亞苄維(zilascorb)；及淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合利用之其他抗癌劑包括烷基化劑、抗代謝物、天然產物或激素，例如氮芥(例如二氯甲二乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(達卡巴嗪等)。抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)或嘧啶類似物(例如阿糖

胞苷)、嘌呤類似物(例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

適用於與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合之天然產物之實例包括(但不限於)長春花生物鹼(vinca alkaloid)(例如長春鹼、長春新鹼)、表鬼臼素(epipodophyllotoxin)(例如依託泊苷)、抗生素(例如道諾黴素、小紅莓、博萊黴素)、酶(例如L-天冬醯胺酶)或生物反應調節劑(例如干擾素α)。

可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合利用之烷基化劑之實例包括(但不限於)氮芥(例如二氯甲二乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖等)、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(methylmelamine)(例如六甲三聚氰胺(hexamethlymelamine)、噻替派)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈佐星等)或三氮烯(達卡巴嗪等)。抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)或嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

適用於與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合之激素及拮抗劑之實例包括(但不限於)腎上腺類固醇(例如潑尼松)、孕酮(例如己酸羥孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羥孕酮)、雌激素(例如己烯雌酚(diethylstilbestrol)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睾酮、氟羥甲基睾酮)、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、促性腺激素釋放激素類似物(例如亮丙立德)。可用於本文中所述之用於治療或預防癌症之方法及組合物中的其他藥劑包括鉑配位錯合物(例如順鉑、卡鉑)、蒽醌(anthracenedione)(例如米托蒽醌)、經取代之脲(例如羥基脲)、甲基肼衍生物(例如丙卡巴肼)、腎

上腺皮質抑制劑(例如米托坦、胺魯米特)。

藉由因穩定化微管而阻滯G2-M期之細胞來起作用且可與可逆或不可逆Btk抑制劑化合物組合使用的抗癌劑之實例包括(但不限於)以下市售藥物及開發中之藥物：厄布洛唑(亦稱為R-55104)、海兔毒素10 (Dolastatin 10)(亦稱為DLS-10及NSC-376128)、羥乙磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate)(亦稱為CI-980)、長春新鹼、NSC-639829、迪斯德莫來(Discodermolide)(亦稱為NVP-XX-A-296)、ABT-751(Abbott，亦稱為E-7010)、奧爾托海汀(Altorhyrtin)(諸如奧爾托海汀A及奧爾托海汀C)、海綿抑素(諸如海綿抑素1、海綿抑素2、海綿抑素3、海綿抑素4、海綿抑素5、海綿抑素6、海綿抑素7、海綿抑素8及海綿抑素9)、鹽酸西馬多丁(Cemadotin hydrochloride)(亦稱為LU-103793及NSC-D-669356)、埃博黴素(Epothilone)(諸如埃博黴素A、埃博黴素B、埃博黴素C (亦稱為去氧埃博黴素A或dEpoA)、埃博黴素D (亦稱為KOS-862、dEpoB及去氧埃博黴素B)、埃博黴素E、埃博黴素F、埃博黴素B N-氧化物、埃博黴素A N-氧化物、16-氮雜-埃博黴素B、21-胺基埃博黴素B (亦稱為BMS-310705)、21-羥基埃博黴素D (亦稱為去氧埃博黴素F及dEpoF)、26-氟埃博黴素)、阿瑞他汀PE (Auristatin PE)(亦稱為NSC-654663)、索利多汀(Soblidotin)(亦稱為TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia，亦稱為LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia，亦稱為LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、硫酸長春新鹼、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa，亦稱為WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF，亦稱

為ILX-651及LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、Cryptophycin 52 (亦稱為LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto，亦稱為AVE-8063A及CS-39.HCI)、AC-7700 (Ajinomoto，亦稱為AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCI及RPR-258062A)、維提島醯胺(Vitilevuamide)、土布溶素A (Tubulysin A)、加納單索(Canadensol)、矢車菊黃素(Centaureidin)(亦稱為NSC-106969)、T-138067 (Tularik，亦稱為T-67、TL-138067及TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute，亦稱為DDE-261及WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、殺癌素A1 (Oncocidin A1)(亦稱為BTO-956及DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、法賈諾利德B (Fijianolide B)、洛利馬利德(Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute，亦稱為SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦稱為MF-569)、那可丁(Narcosine)(亦稱為NSC-5366)、納司卡濱(Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、海梅斯特林(Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦稱為MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙醯基丙酮酸凡納多新(Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、孟沙醇(Monsatrol)、引納諾新(Inanocine)(亦稱為NSC-698666)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tuiarik，亦稱為T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、

艾榴素(Eleutherobin)(諸如去甲艾榴素(Desmethyleleutherobin)、去乙醯艾榴素(Desaetyleleutherobin)、異艾榴素A (Isoeleutherobin A)及Z-艾榴素)、卡利貝昔(Caribaeoside)、卡利貝林(Caribaeolin)、軟海綿素B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、含氯環肽A (Diazonamide A)、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、根薯酮內酯A (Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、迪奧佐斯達汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯坦((-)-Phenylahistin)(亦稱為NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基質蛋白B (Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris，亦稱為D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (亦稱為SPA-110，三氟乙酸鹽)(Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、力司弗拉司達汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)及SSR-250411 (Sanofi)。

在個體罹患血栓栓塞病症(例如中風)或處於罹患血栓栓塞病症之風險中時，個體可用可逆或不可逆Btk抑制劑化合物與一或多種其他抗血栓栓塞劑以任何組合治療。抗血栓栓塞劑之實例包括(但不限於)以下任一者：血栓溶解劑(例如阿替普酶(alteplase)、阿尼普酶(anistreplase)、鏈激酶、尿激酶或組織纖維蛋白溶酶原活化因子)、肝素(heparin)、亭紮肝素(tinzaparin)、華法林(warfarin)、達比加群(dabigatran)(例如達比加群酯(dabigatran etexilate))、因子Xa抑制劑(例如方達珀魯(fondaparinux)、德拉帕里納斯(draparinux)、利伐沙班(rivaroxaban)、DX-9065a、奧米沙班(otamixaban)、LY517717或

YM150)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷(clopidogrel)、CS-747（普拉格雷(prasugrel)，LY640315)、希美加群(ximelagatran)或BIBR 1048。

套組/製品

為用於本文中所述之治療應用，本文中亦描述套組及製品。該等套組可包括經隔開以容納一或多個容器(諸如小瓶、管及其類似物)之載體、包裝或容器，容器中之每一者包括本文中所述之方法中所用的各別要素之一。適合容器包括例如瓶、小瓶、注射器及試管。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。

本文中所提供之製品含有包裝材料。適用於包裝醫藥產品之包裝材料為熟習此項技術者熟知。參見例如美國專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號。醫藥包袋材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶及適用於所選調配物及預期投與模式及治療之任何包袋材料。涵蓋本文中所提供之化合物及組合物之大量調配物作為多種用於將得益於Btk抑制或Btk為症狀或病因之介體或促成因素之任何疾病、病症或病狀的治療。

舉例而言，容器可包括一或多種本文中所述之化合物，視情況於組合物中或與如本文中所揭示之另一藥劑組合。容器視情況具有無菌入口孔(例如容器可為具有可由皮下注射針刺穿之塞子的靜脈內溶液袋或小瓶)。該等套組視情況包含化合物，及關於其於本文中所述之方法中之用途的鑑別描述或標籤或說明書。

套組典型地可包括一或多個其他容器，各自具有自商業及使用

者立場出發，對於使用本文中所述之化合物而言所需要之多種物質中的一或多種(諸如視情況呈濃縮形式之試劑，及/或裝置)。該等物質之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；列出內含物及/或使用說明之載體、包裝、容器、小瓶及/或管標籤，及具有使用說明之藥品說明書。亦將典型地包括一組說明。

標籤可處於容器上或與容器相聯。當附接形成標籤之字母、數字或其他字符時，標籤可於容器上模製或蝕刻至容器自身中；當標籤存在於亦容納容器之容器或載體內(例如作為藥品說明書)時，其可與容器相聯。標籤可用於指示內含物將用於特定治療應用。標籤亦可指示內含物諸如於本文中所述之方法中的使用說明。

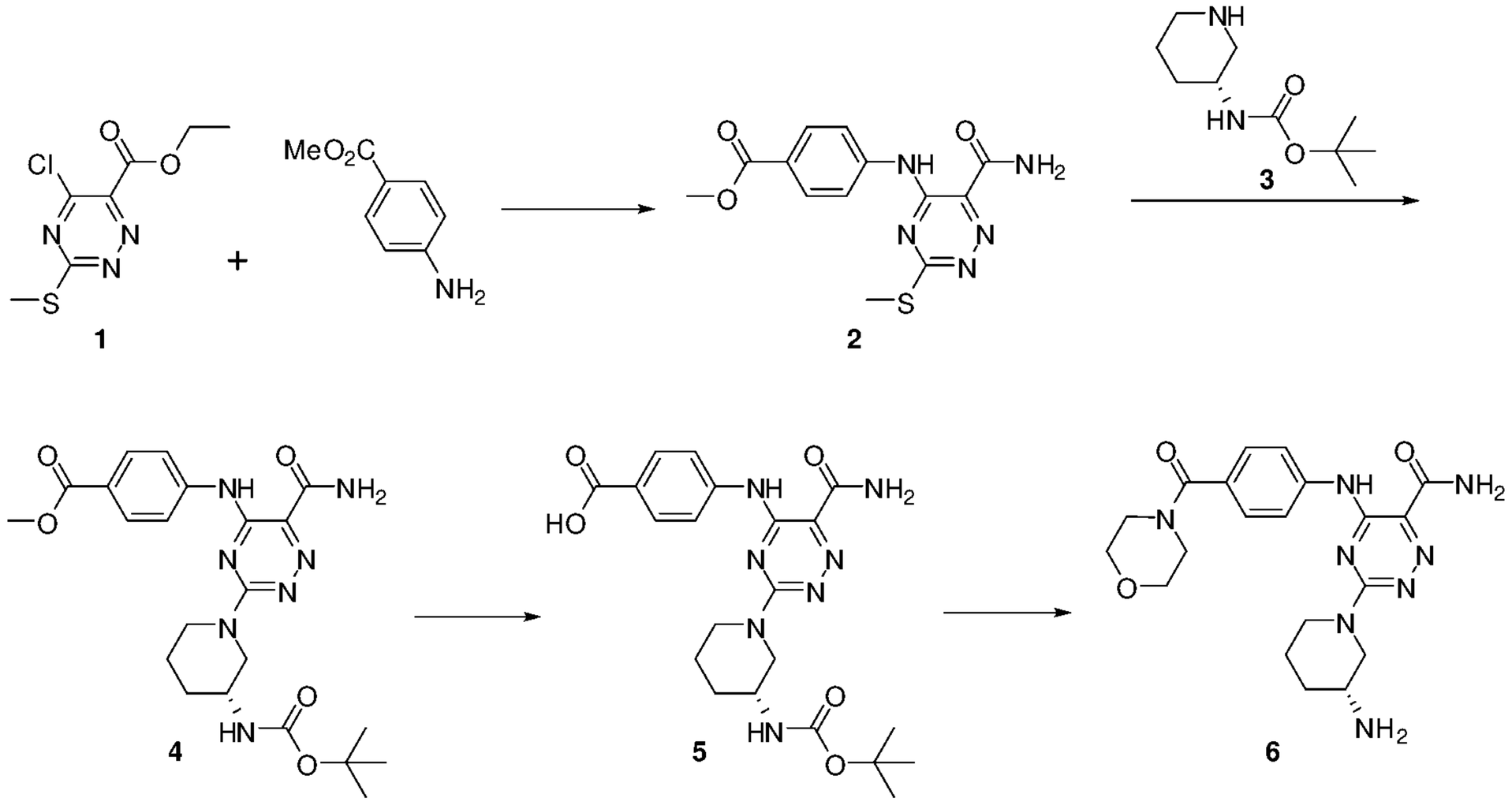
在某些實施例中，醫藥組合物可呈現於可含有一或多個含有本文中所提供之化合物的單位劑型之包裝或分配器裝置中。包裝可例如含有金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。包裝或分配器裝置可附有投藥說明書。包裝或分配器亦可附有與容器相關之注意事項，其呈管制藥品製造、使用或銷售之政府機構所指定的形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投與。該注意事項例如可為經美國食品與藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)對於處方藥物所批准之標籤或經批准之產品說明書。亦可製備含有於相容醫藥載劑中調配之本文中所提供之化合物的組合物，置於適當容器中，且標記用於治療指定病狀。

實例

以下特定及非限制性實例視為僅僅例示性，且無論怎樣，均不以任何方式限制本發明。無需進一步詳細描述，咸信熟習此項技術者

可基於本文中之描述最大程度地利用本發明。本文中所引用之所有公開案均以全文引用的方式併入本文中。在提及URL或其他此類識別符或位址之情況下，應瞭解，雖然此類標識符可改變且網際網路上之特定資訊可變來變去，但可藉由搜索網際網路尋找同等資訊。對其之提及證實此類資訊之可獲得性及公眾傳播。

實例1：合成(E)-4-(6-胺基-9-(3-(4-(二甲基胺基)-N-甲基丁-2-烯醯胺基)苯基)-8-側氧基-8,9-二氫-7H-嘌呤-7-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺(6)



向含5-氯-3-(甲基硫基)-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(**1**) (350 mg，1.50 mmol)之乙腈(10 mL)添加4-胺基苯甲酸甲酯(340 mg，2.25 mmol)且接著添加二異丙基乙胺(DIEA，0.39 mL，2.25 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。接著向混合物添加氨(7.0 N於甲醇中之溶液，30 mL)。混合物攪拌隔夜。固體藉由過濾分離，用最少量之冷乙腈洗滌且接著用己烷洗滌。固體在真空烘箱中乾燥，得到高純度4-(6-胺甲醯基-3-(甲基硫基)-1,2,4-三嗪-5-基胺基)苯甲酸甲酯(**2**) (348 mg，73%產率)。

向**2** (200 mg，0.62 mmol)於NMP (10 mL)中之溶液添加mCPBA (77%濃度，420 mg，1.86 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。向

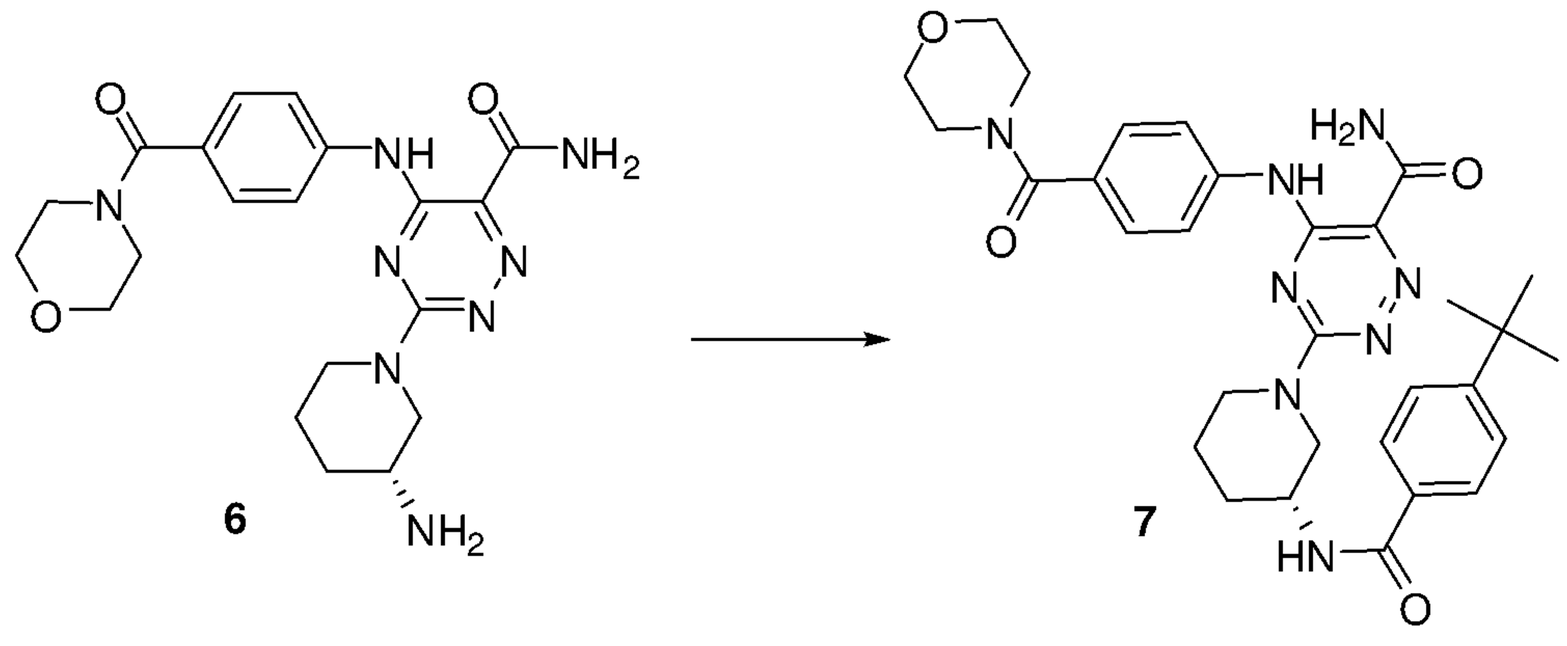
混合物添加DIEA (0.52 mL，3.00 mmol)及(R)-(3-BOC-胺基)哌啶(**3**) (240 mg，1.20 mmol)。將混合物在90℃下攪拌90分鐘。混合物冷卻，用200 mL EtOAc稀釋，用1N NaOH及鹽水洗滌，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中0至30% EtOAc，殘餘物進行急驟管柱層析，得到(R)-4-(3-(3-(第三丁氧基羰基胺基)哌啶-1-基)-6-胺甲醯基-1,2,4-三嗪-5-基胺基)苯甲酸甲酯(**4**)，產率定量。

在室溫下向**4**於MeOH (10 mL)、水(10 mL)及THF (40 mL)中之溶液添加LiOH水合物(126 mg，3.0 mmol)。混合物攪拌隔夜。將混合物真空濃縮，用HCl (直至約pH 2) 酸化，且用EtOAc (3次)萃取。有機萃取物合併，乾燥且真空濃縮至乾，得到(R)-4-(3-(3-(第三丁氧基羰基胺基)哌啶-1-基)-6-胺甲醯基-1,2,4-三嗪-5-基胺基)苯甲酸(**5**)，產率定量。

化合物**5** (90 mg，0.20 mmol)與嗎啉 (53 μL，0.60 mmol)混合於DMF (5 mL)中。向混合物添加DIEA (105 μL，0.60 mmol)及PyBOP (312 mg，0.60 mmol)。將混合物攪拌5分鐘，用100 mL EtOAc稀釋，用鹽水洗滌2次，乾燥，且真空濃縮。使用己烷中50至100% EtOAc，殘餘物進行急驟管柱層析，分離(R)-1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯，產率定量。在室溫下將(R)-1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯用DCM (10 mL)及TFA (3 mL)處理1小時。混合物真空濃縮至乾。殘餘物進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(3-胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**6**)。MS $C_{20}H_{26}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 427.1,

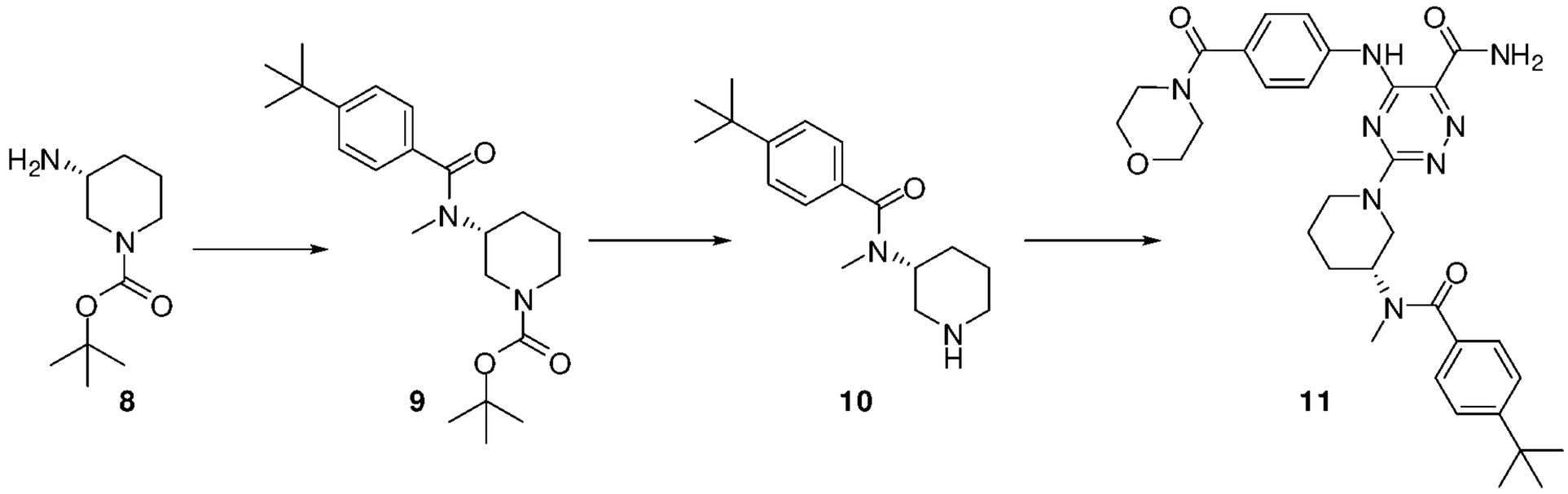
$(M-H)^-$ 425.2。UV: λ=270 nm。

實例2：合成(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(7)



向**6**鹽酸鹽(46 mg，0.10 mmol)於NMP (2 mL)中之溶液添加DIEA (70 μL，0.40 mmol)且接著添加4-第三丁基苯甲醯氯(39 mg，0.20 mmol)。將混合物在室溫下攪拌45分鐘，用TFA (0.1 mL)淬滅，用水(2 mL)稀釋，且進行逆相製備型HPLC，得到呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**7**) (27 mg)。MS $C_{31}H_{38}N_8O_4$之實驗值 $(M+H)^+$ 587.2, $(M-H)^-$ 585.4。UV: λ=273 nm。

實例3：合成(R)-3-(3-(4-第三丁基-N-甲基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(11)

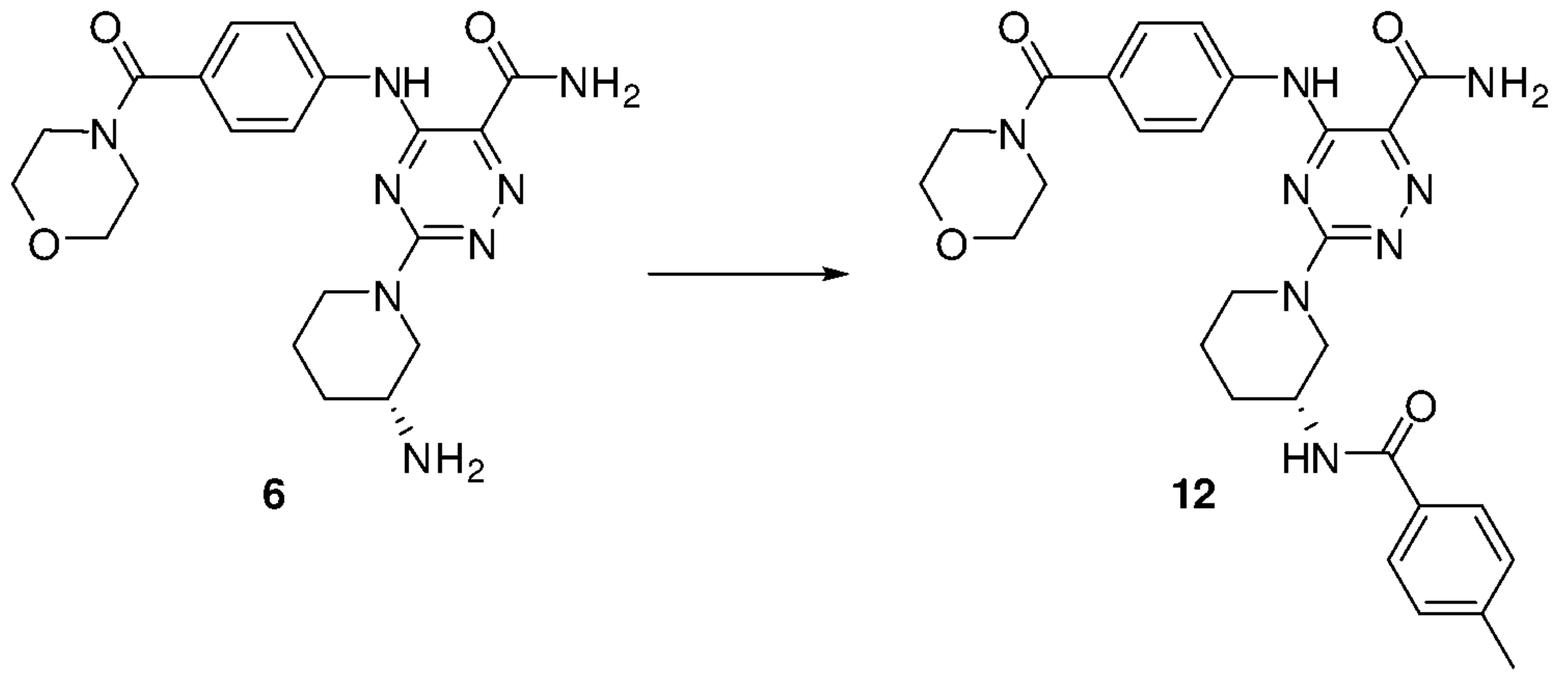


以逐滴方式向(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**8**) (6.27 g，33.5 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液添加DIEA (8.75 mL，50.3 mmol)且接

著添加4-第三丁基苯甲醯氯(8.0 mL，43.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用DCM稀釋，用1N NaOH洗滌，乾燥，且濃縮。使用DCM中0至10% EtOAc，殘餘物進行急驟管柱層析，得到(R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(11.0 g，91%)。向(R)-3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(850 mg，2.36 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加NaH (60%於礦物油中，190 mg，4.72 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10分鐘且接著添加碘甲烷(0.44 mL，7.08 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，且用150 mL EtOAc稀釋。混合物用水洗滌2次，乾燥，且濃縮。使用DCM中0至3% MeOH，殘餘物經受急驟管柱，得到(R)-3-(4-第三丁基-N-甲基苯甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**9**)，產率定量。在室溫下將其用15 mL 4N HCl之二噁烷溶液處理1小時。混合物真空濃縮至乾，得到(R)-4-第三丁基-N-甲基-N-(哌啶-3-基)苯甲醯胺(**10**)鹽酸鹽，產率定量。

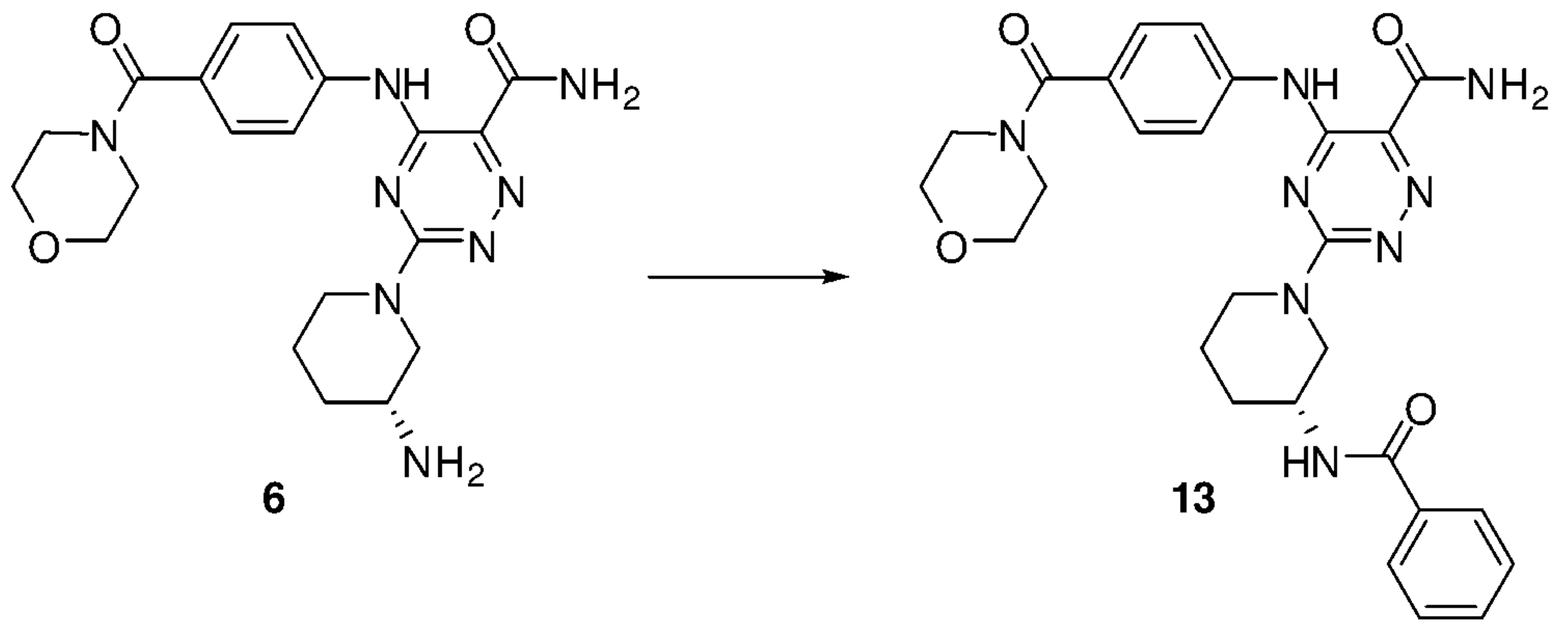
向3-(甲基硫基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(75 mg，0.20 mmol)於NMP (5 mL)中之溶液添加mCPBA (77%濃度，150 mg，0.60 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，得到對應碸與亞碸之混合物。向混合物添加DIEA (0.35 mL，2.00 mmol)及10 (125 mg，0.40 mmol)。將混合物在90℃下攪拌90分鐘。混合物冷卻，用100 mL EtOAc稀釋，用1N NaOH及鹽水洗滌，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中0至5% MeOH，殘餘物進行急驟管柱層析，且使用逆相製備型HPLC進一步純化，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**11**) (100 mg)。MS $C_{32}H_{40}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 601.3, $(M-H)^-$ 599.3。UV: λ=277 nm。

實例4：合成(R)-3-(3-(4-甲基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(12)



向**6**鹽酸鹽(90 mg，0.19 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加DIEA (135 μL，0.76 mmol)且接著添加對甲苯甲醯氯(50 μL，0.38 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用100 mL EtOAc稀釋，用水洗滌，乾燥，且濃縮。使用DCM中0至7% MeOH，殘餘物進行急驟管柱層析，分離標題化合物(**12**) (61 mg)。MS $C_{28}H_{32}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 545.2, $(M-H)^-$ 543.2。UV: λ=272 nm。

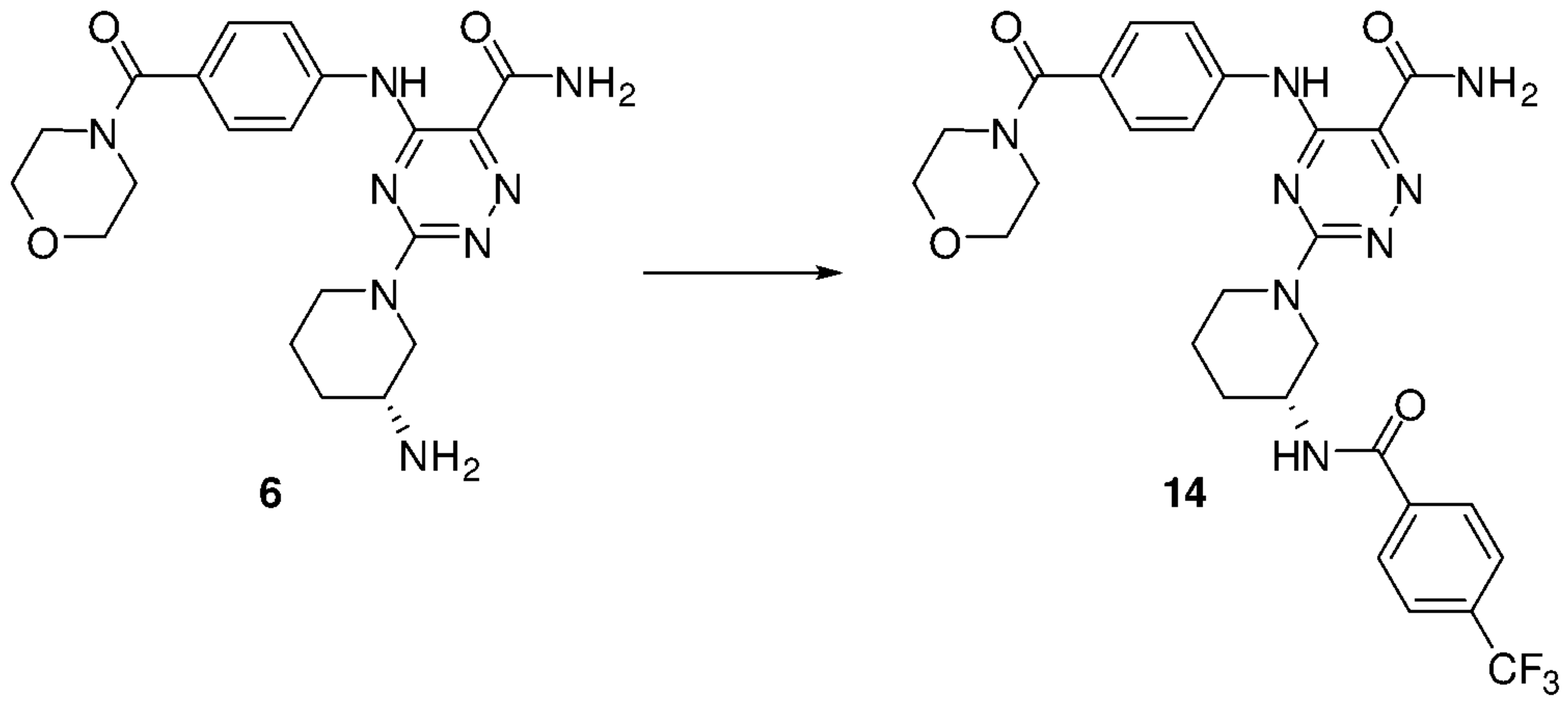
實例5：合成(R)-3-(3-苯甲醯胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(13)



以與實例4中所描述類似之方式，使用苯甲醯氯製備(R)-3-(3-苯甲醯胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**13**)。MS $C_{27}H_{30}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 531.1, $(M-H)^-$ 529.3。UV:

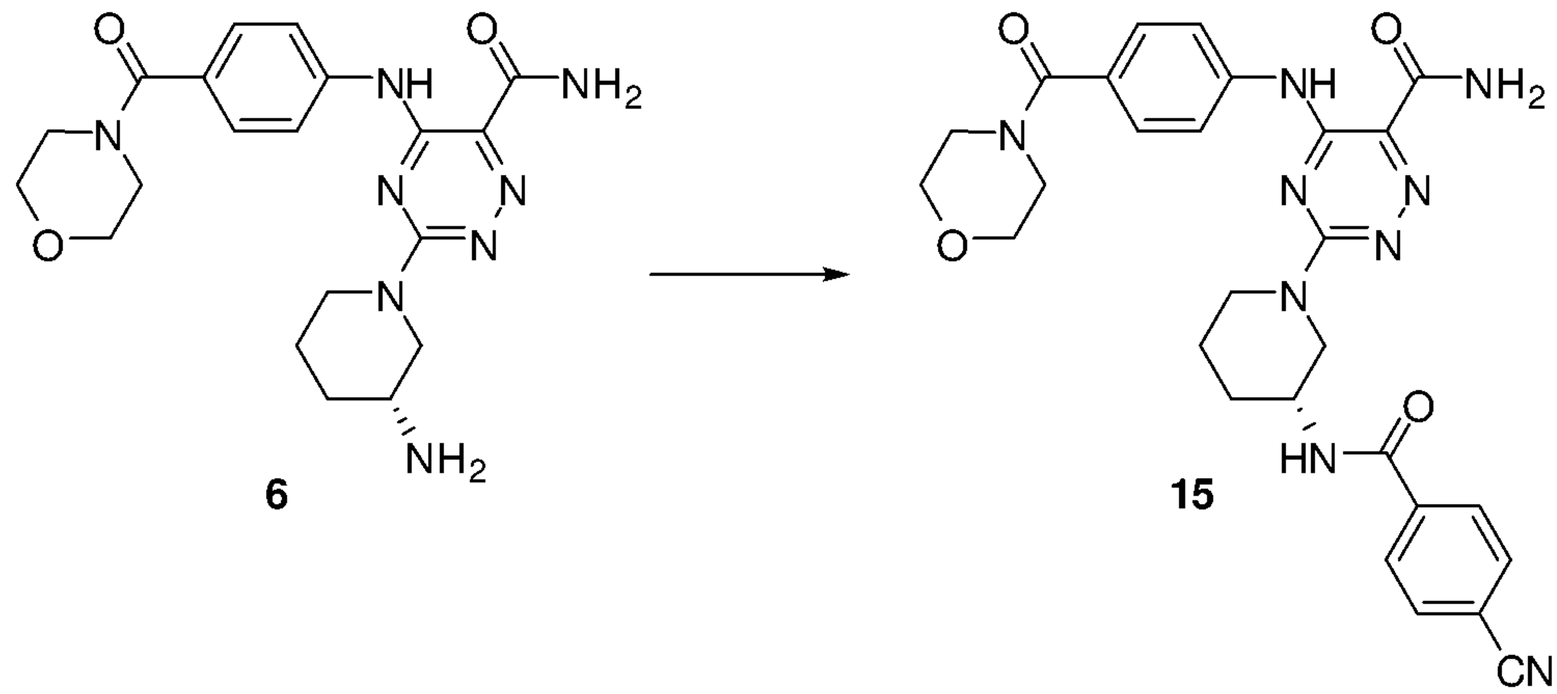
λ=274 nm。

實例6：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(14)



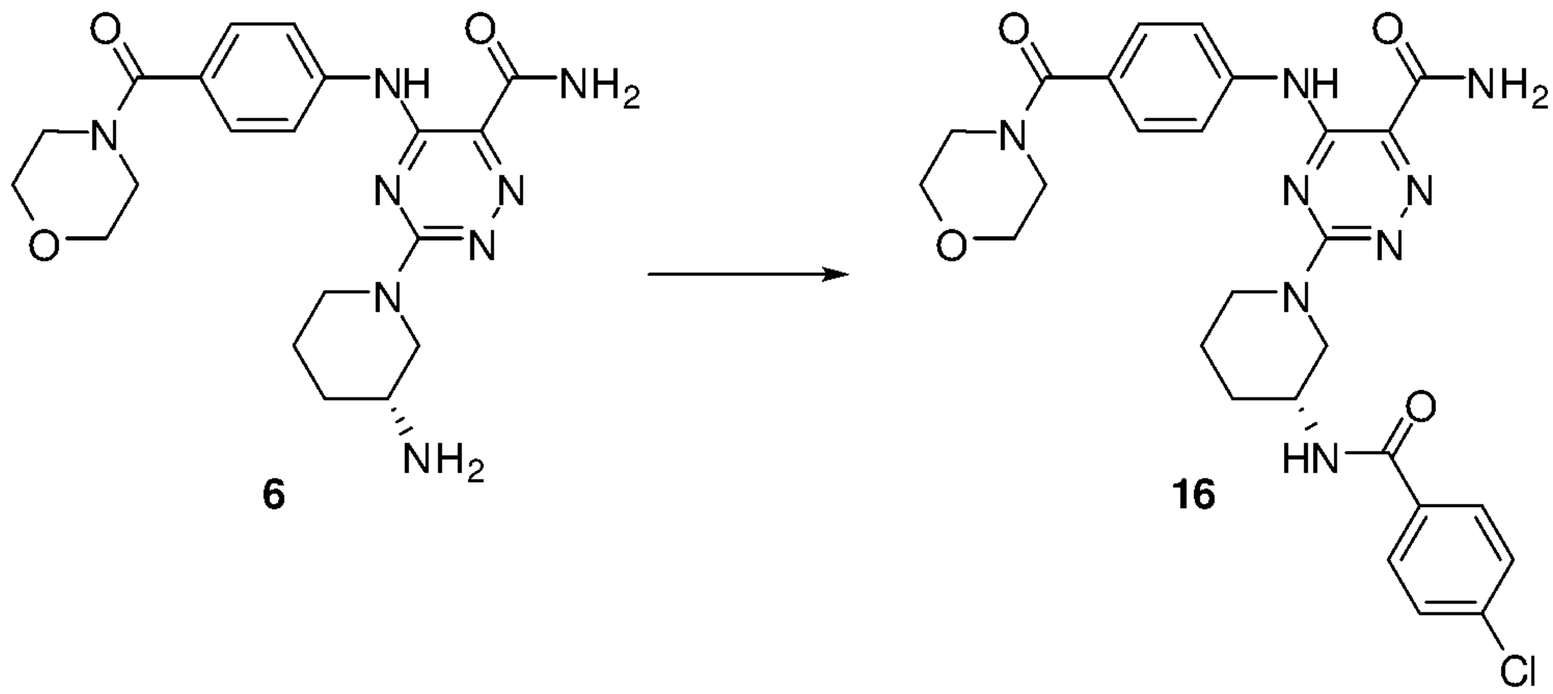
以與實例4中所描述類似之方式，使用3-三氟甲基苯甲醯氯製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**14**)。MS $C_{28}H_{29}F_3N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 599.1, $(M-H)^-$ 597.2。UV: λ=275 nm。

實例7：合成(R)-3-(3-(4-氰基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(15)



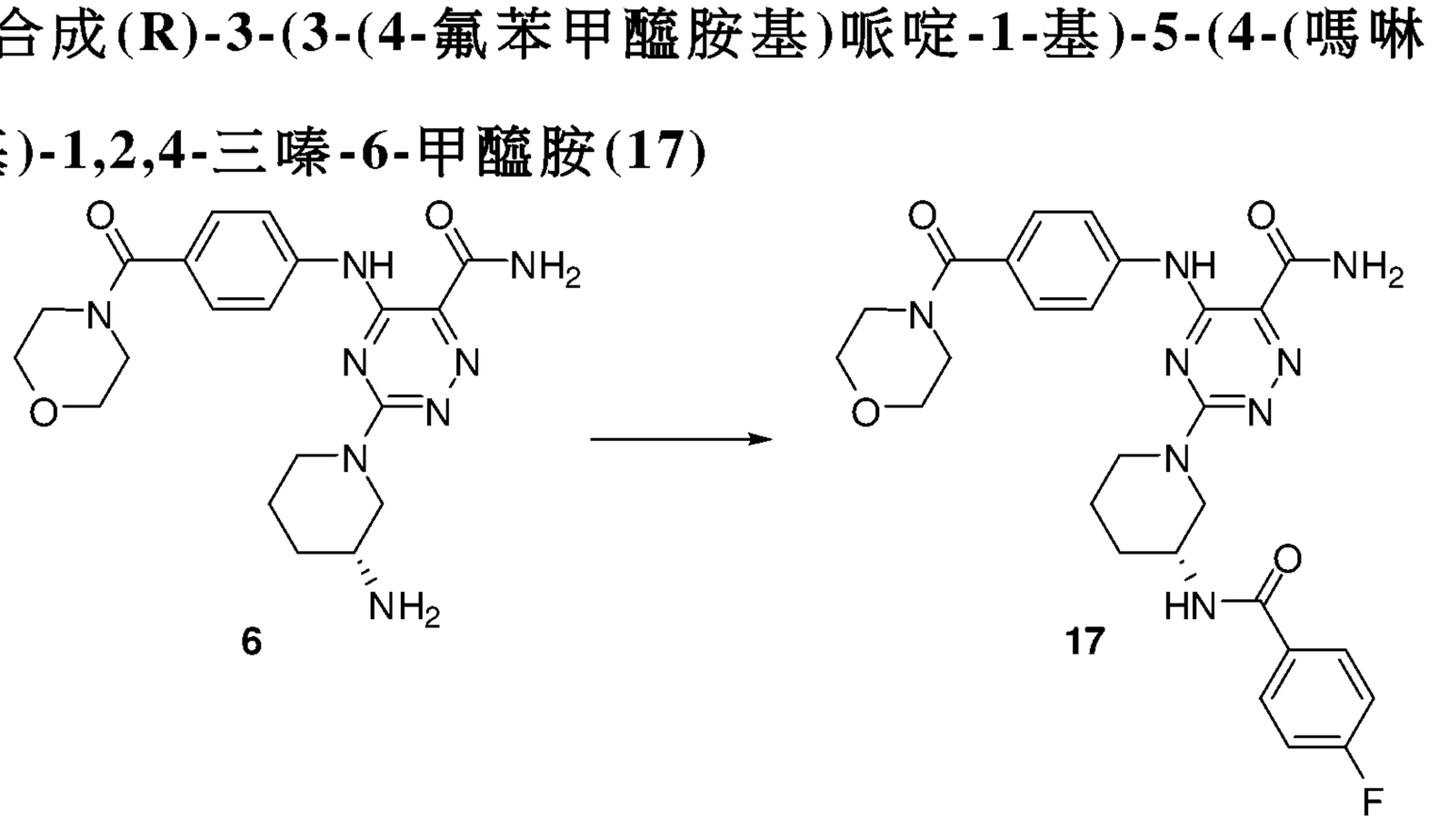
以與實例4中所描述類似之方式，使用4-氰基苯甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-氰基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**15**)。MS $C_{28}H_{29}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 556.2, $(M-H)^-$ 554.3。UV: λ=272 nm。

實例8：合成(R)-3-(3-(4-氯苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(16)



以與實例4中所描述類似之方式，使用4-氯苯甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-氯苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**16**)。MS $C_{27}H_{29}ClN_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 565.1 (氯基圖案), $(M-H)^-$ 563.2 (氯基圖案)。UV: λ=272 nm。

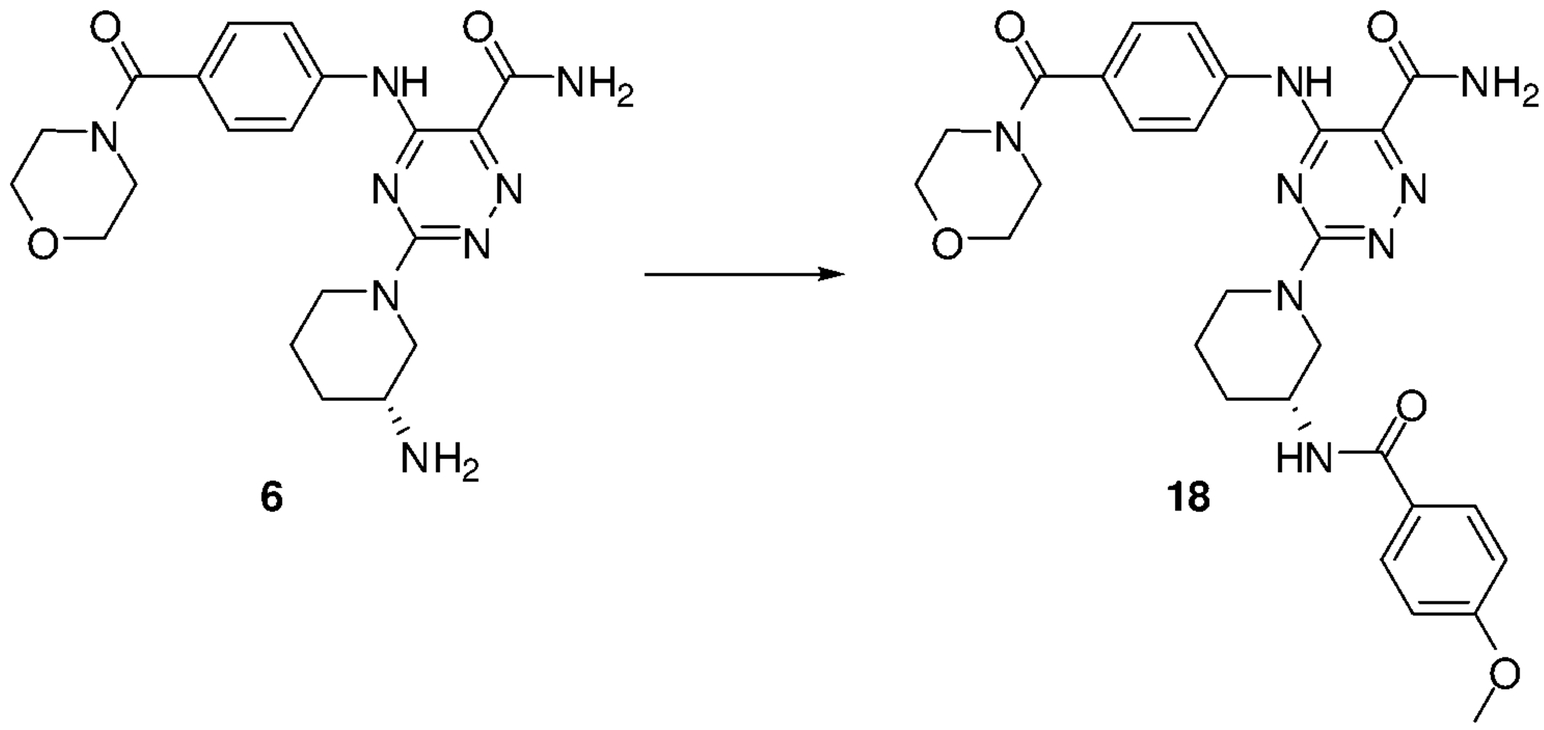
實例9：合成(R)-3-(3-(4-氟苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(17)



以與實例4中所描述類似之方式，使用4-氟苯甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-氟苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**17**)。MS $C_{27}H_{29}FN_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 549.2, $(M-H)^-$ 547.3。UV: λ=274 nm。

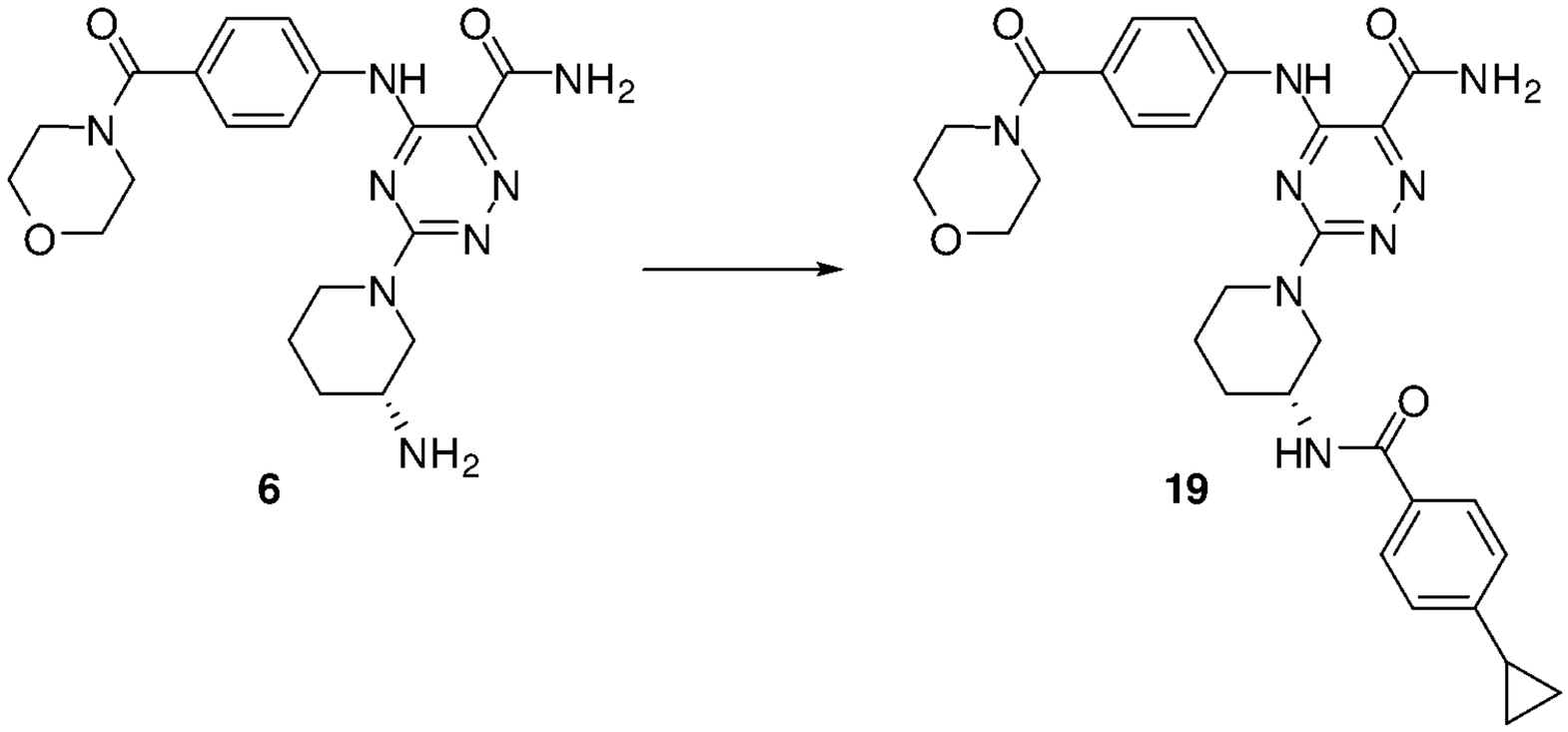
實例10：合成(R)-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-

羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(18)



向6 (65 mg，0.14 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加對大茴香胺(43 mg，0.28 mmol)、DIEA (200 μL，1.12 mmol)且接著添加PyBOP (150 mg，0.28 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用TFA (0.3 mL)酸化，用水(2 mL)稀釋，且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**18**) (55 mg)。MS $C_{28}H_{32}N_8O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 561.2, $(M-H)^-$ 559.3。UV: λ=261 nm。

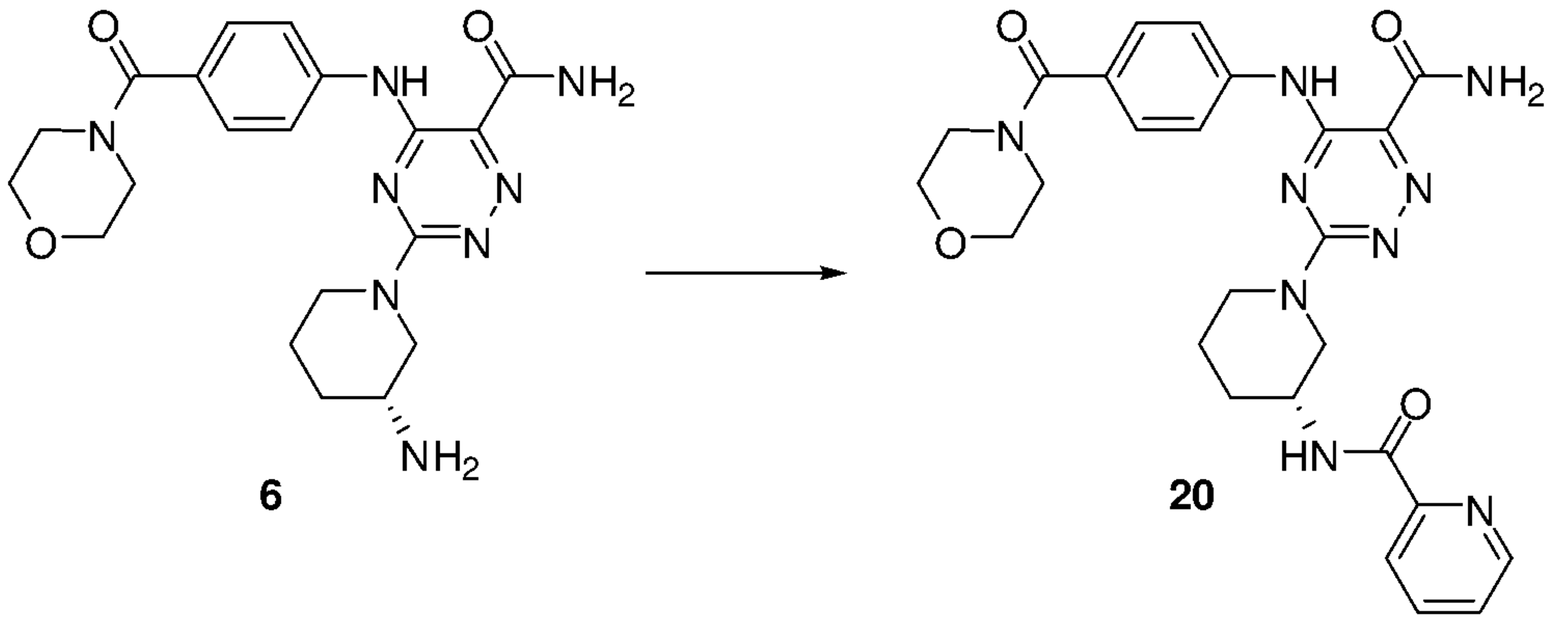
實例11：合成(R)-3-(3-(4-環丙基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(19)



以與實例10中所描述類似之方式，使用4-環丙基苯甲酸製備(R)-3-(3-(4-環丙基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**19**)。MS $C_{30}H_{34}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 571.2, (M-

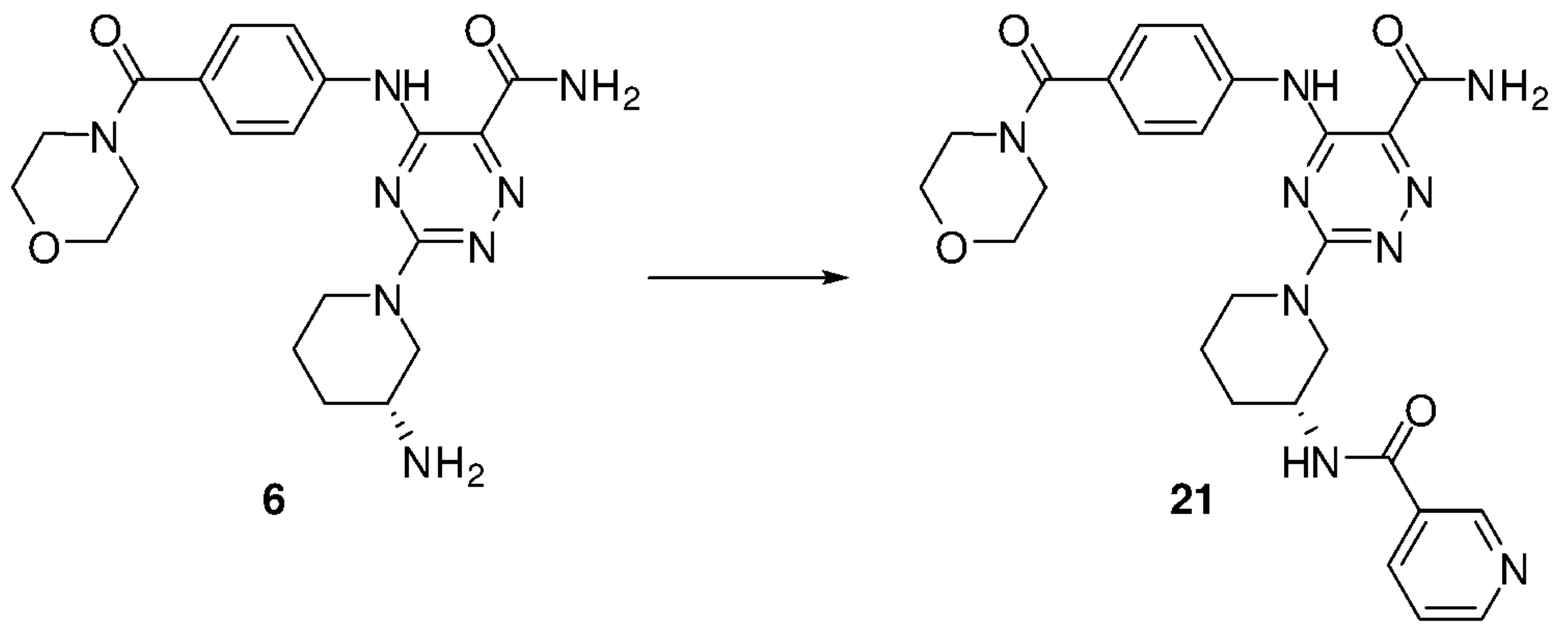
H)⁻ 569.3。UV: λ=260 nm。

實例12：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(吡啶甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(20)



以與實例10中所描述類似之方式，使用吡啶甲酸製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(吡啶甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**20**)。MS $C_{26}H_{29}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 532.2, $(M-H)^-$ 530.3。UV: λ=269 nm。

實例13：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(21)



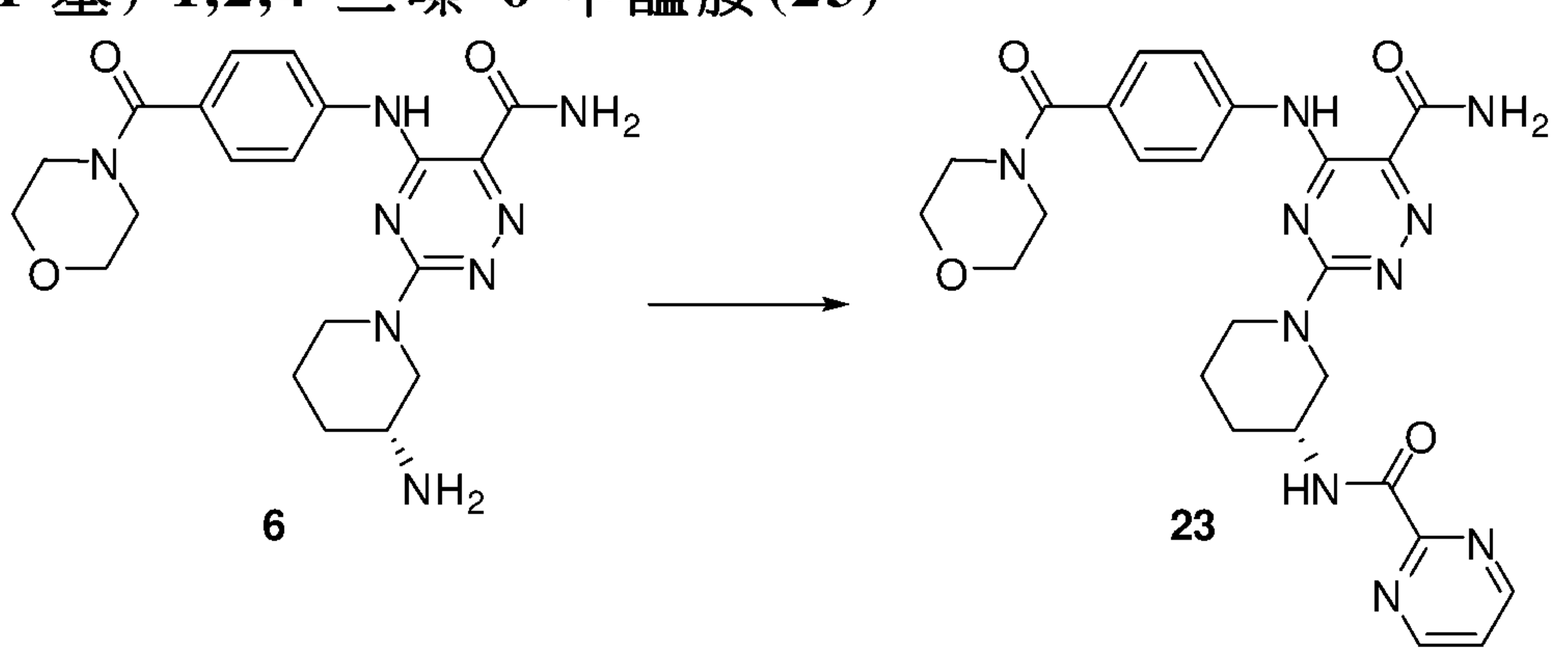
以與實例10中所描述類似之方式，使用菸鹼酸製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**21**)。MS $C_{26}H_{29}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 532.1, $(M-H)^-$ 530.3。UV: λ=269 nm。

實例14：合成(R)-3-(3-(異菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)

苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(22)

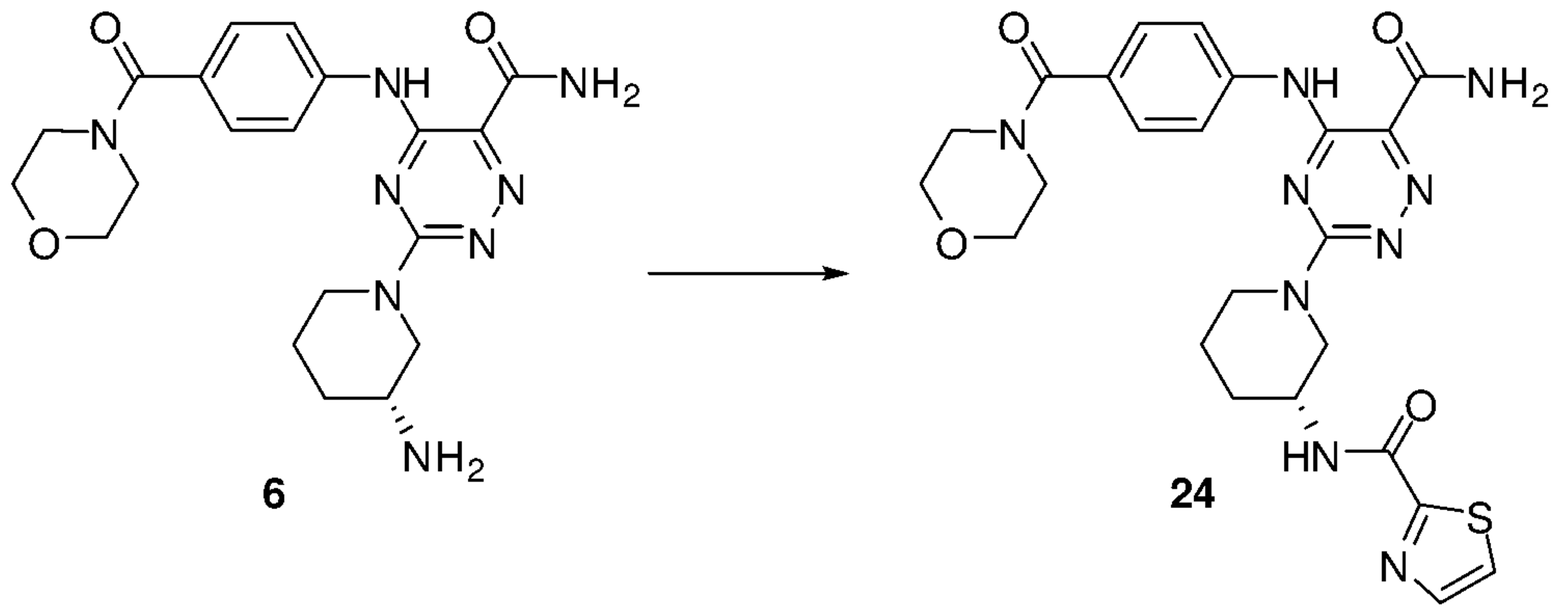
以與實例10中所描述類似之方式，使用異菸鹼酸製備(R)-3-(3-(異菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**22**)。MS $C_{26}H_{29}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 532.2, $(M-H)^-$ 530.3。UV: λ=270 nm。

實例15：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(嘧啶-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(23)



以與實例10中所描述類似之方式，使用嘧啶-2-甲酸製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(嘧啶-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**23**)。MS $C_{25}H_{28}N_{10}O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 533.2, $(M-H)^-$ 531.2。UV: λ=271 nm。

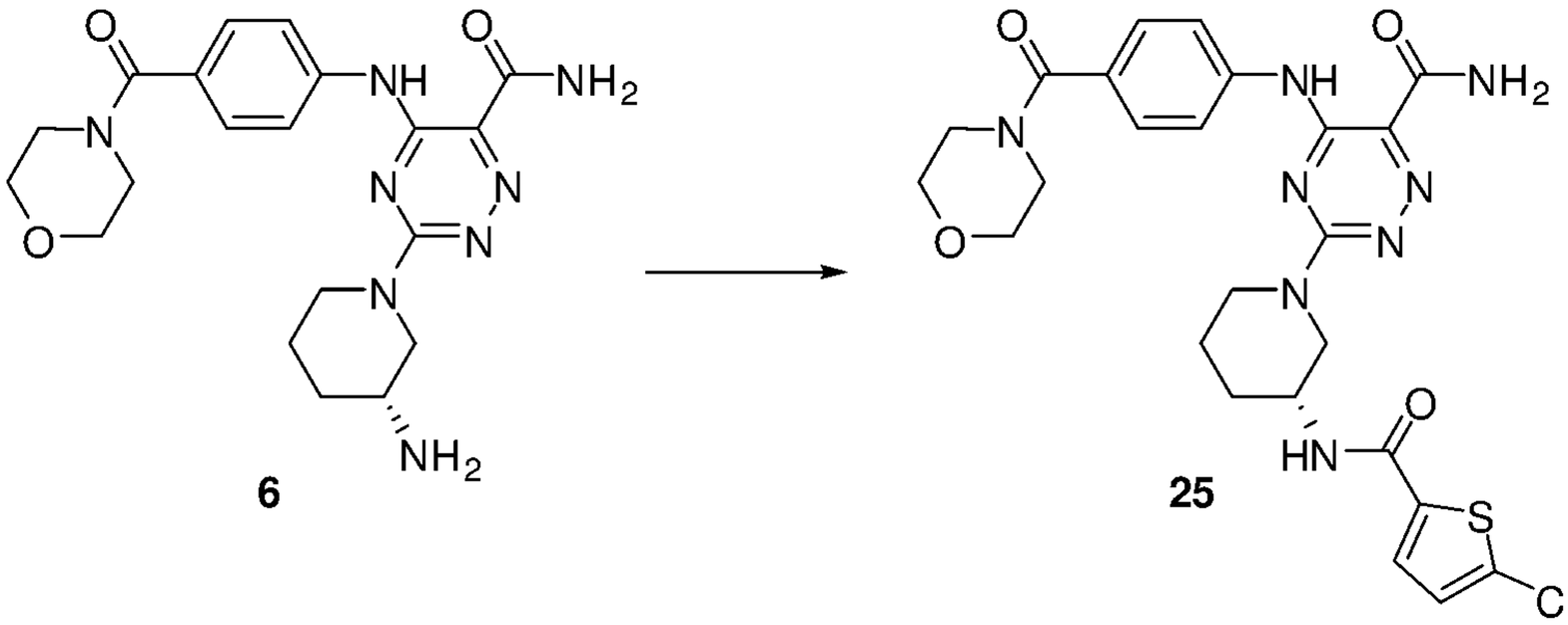
實例16：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)噻唑-2-甲醯胺(24)



6 24

以與實例10中所描述類似之方式，使用噻唑-2-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)噻唑-2-甲醯胺(**24**)。MS $C_{24}H_{27}N_9O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 538.2, $(M-H)^-$ 536.2。UV: λ=275 nm。

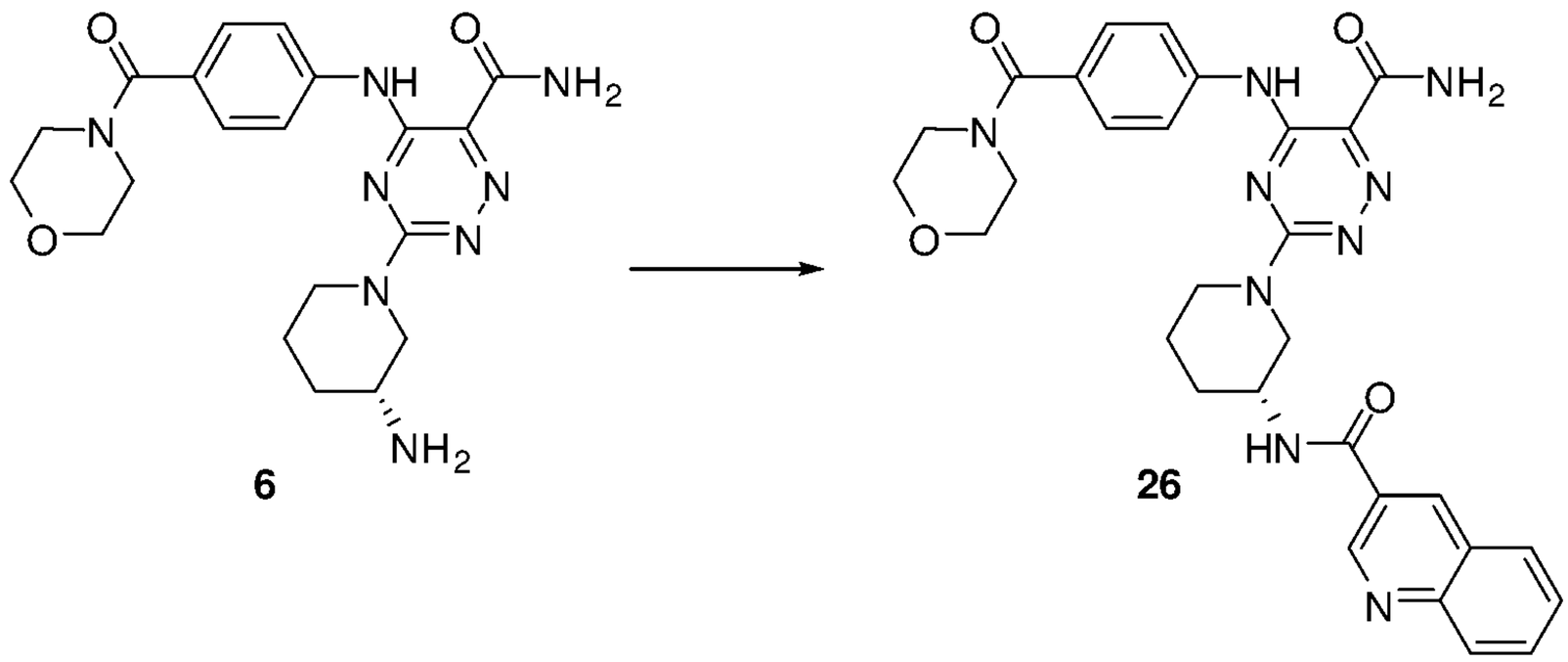
實例17：合成(R)-3-(3-(5-氯噻吩-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(25)



6 25

以與實例10中所描述類似之方式，使用5-氯噻吩-2-甲酸製備(R)-3-(3-(5-氯噻吩-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**25**)。MS $C_{25}H_{27}ClN_8O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 570.1, $(M-H)^-$ 569.2。UV: λ=278 nm。

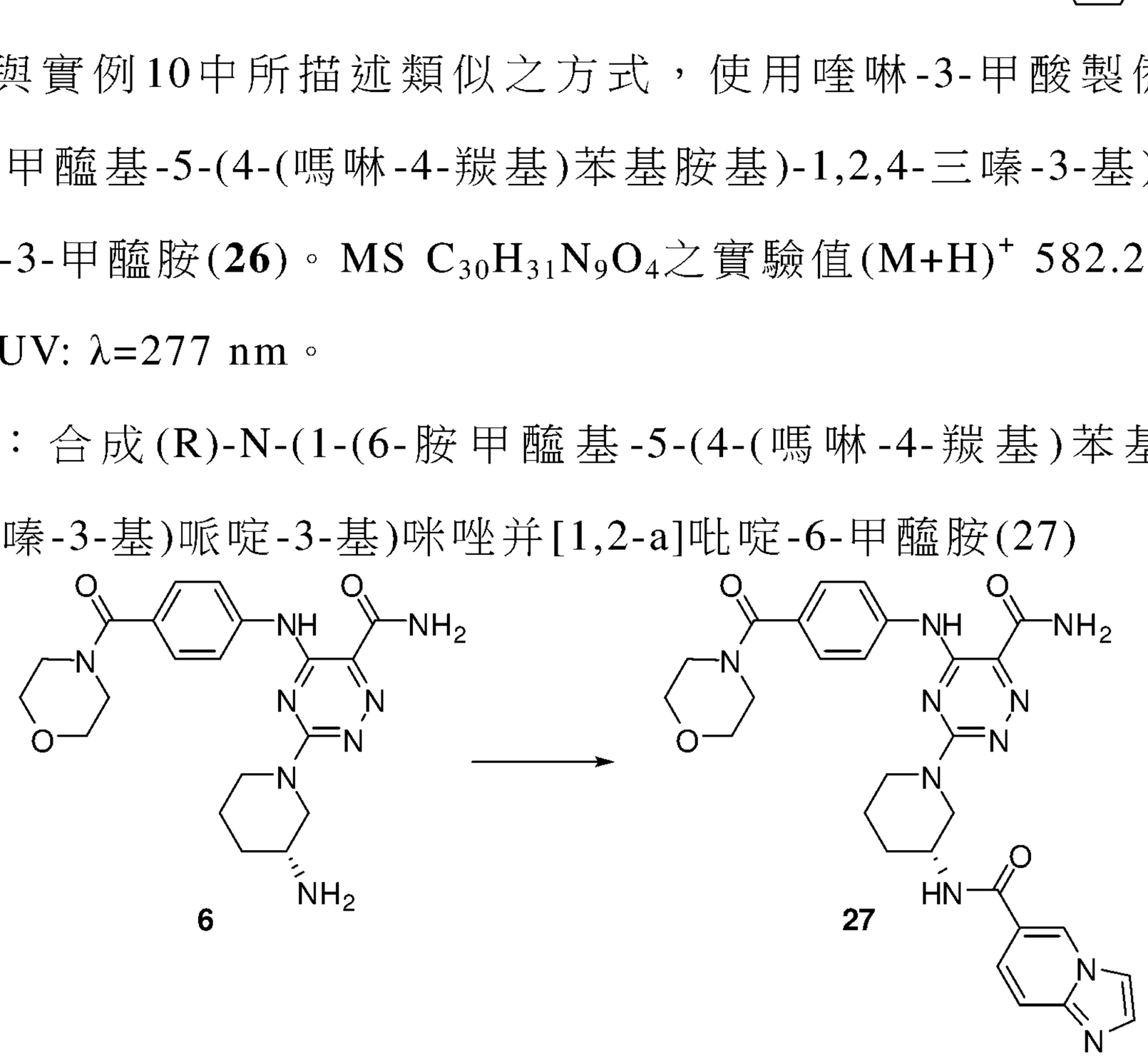
實例18：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-3-甲醯胺(26)



6 26

以與實例10中所描述類似之方式，使用喹啉-3-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-3-甲醯胺(**26**)。MS $C_{30}H_{31}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 582.2, $(M-H)^-$ 580.3。UV: λ=277 nm。

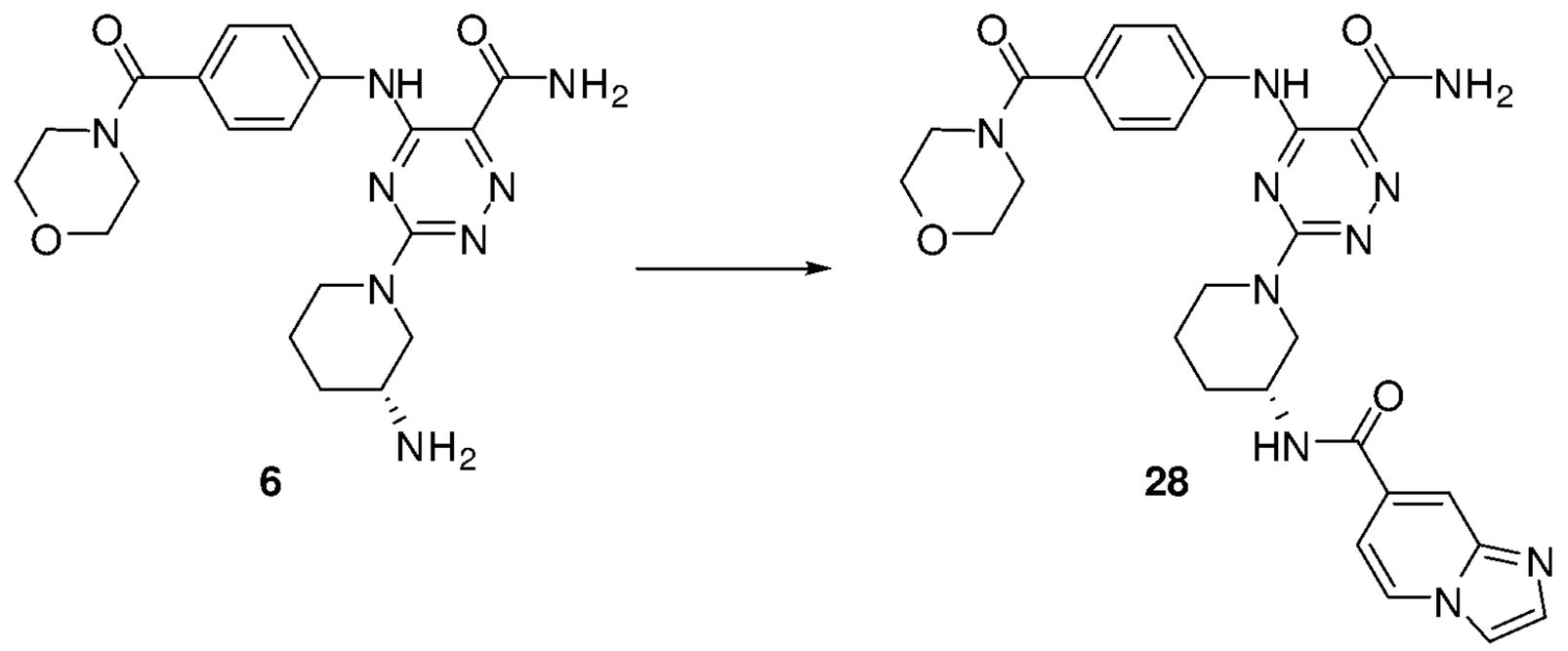
實例19：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺(27)



6 27

以與實例10中所描述類似之方式，使用咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺(**27**)。MS $C_{28}H_{30}N_{10}O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 571.2, $(M-H)^-$ 569.3。UV: λ=276 nm。

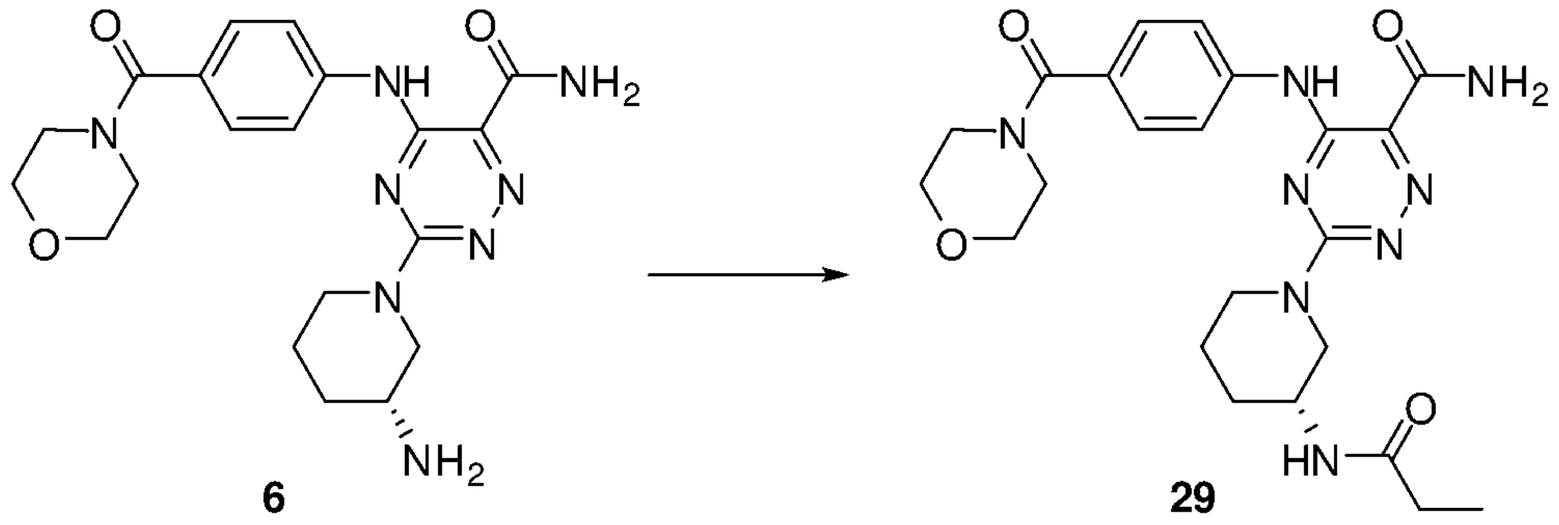
實例20：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲醯胺(28)



6 28

以與實例10中所描述類似之方式，使用咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲醯胺(**28**)。MS $C_{28}H_{30}N_{10}O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 571.2, $(M-H)^-$ 569.3。UV: λ=281 nm。

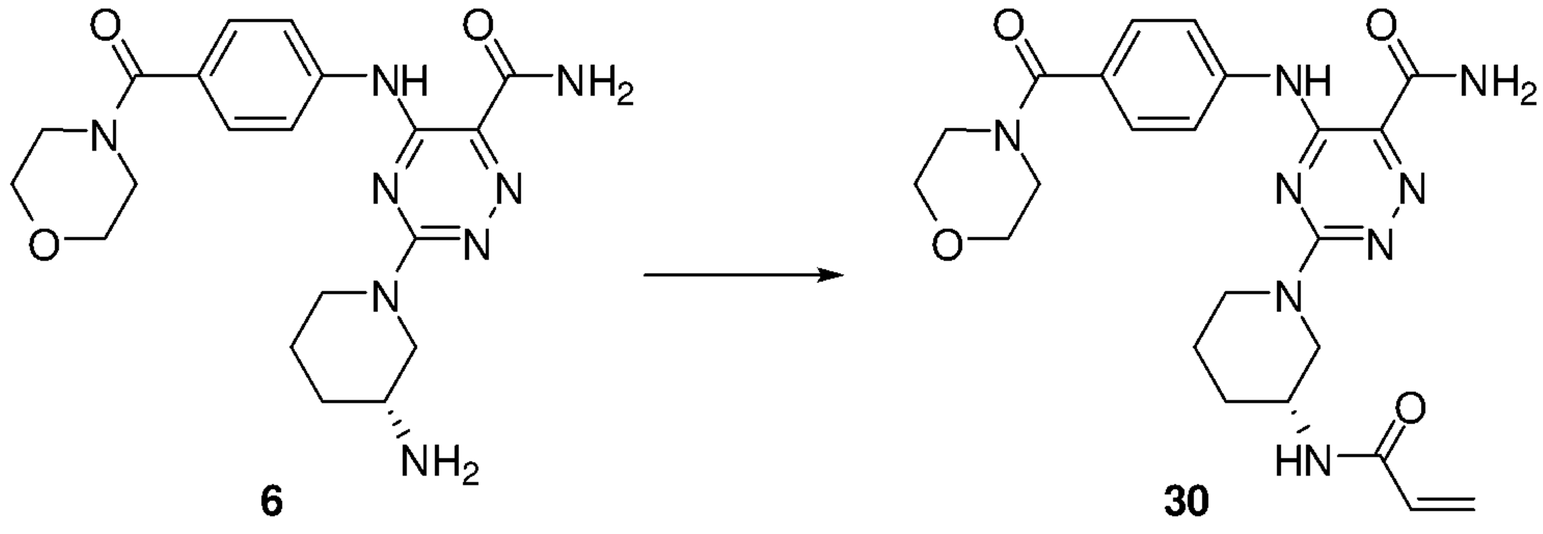
實例21：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-丙醯胺基哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(29)



6 29

以與實例4中所描述類似之方式，使用丙醯氯製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-丙醯胺基哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**29**)。MS $C_{23}H_{30}N_8O_4$之實驗值 $(M+H)^+$ 483.1, $(M-H)^-$ 481.2。UV: λ=275 nm。

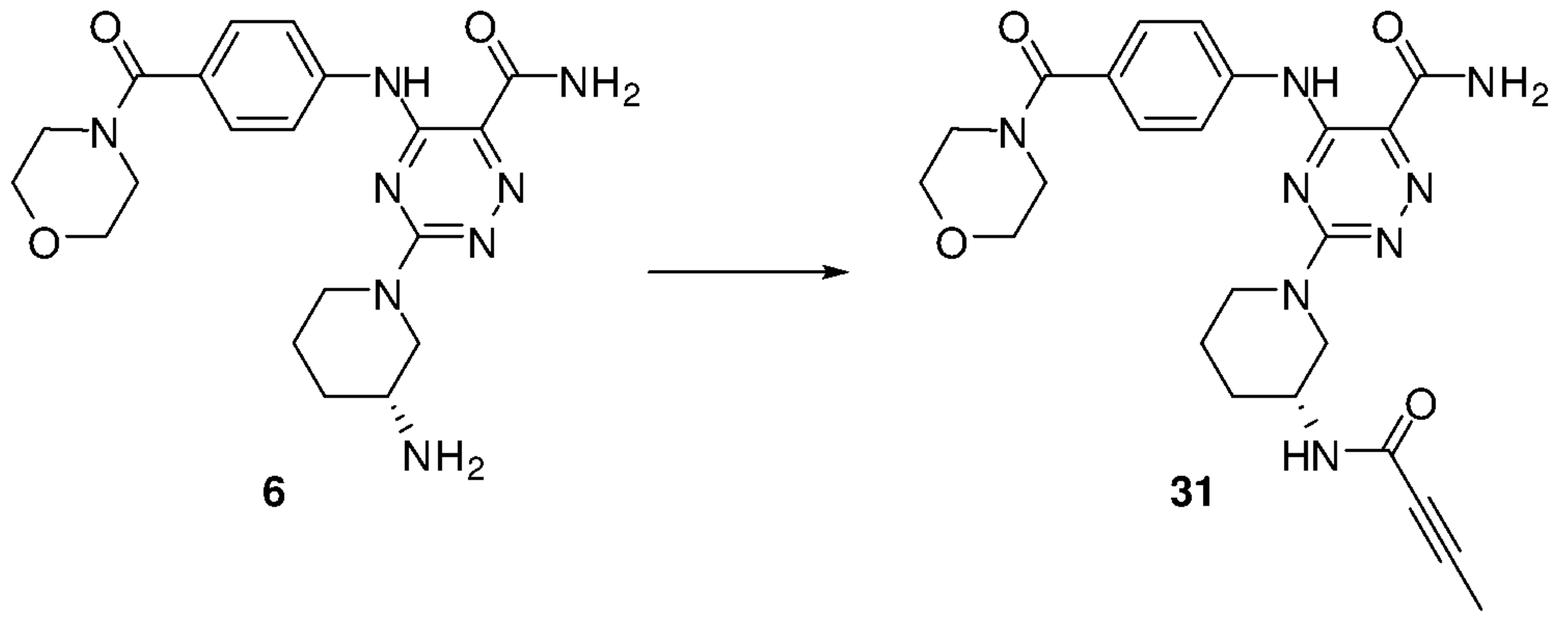
實例22：合成(R)-3-(3-丙烯醯胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(30)



6 30

以與實例4中所描述類似之方式，使用丙烯醯氯製備(R)-3-(3-丙烯醯胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**30**)。MS $C_{23}H_{28}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 481.1, $(M-H)^-$ 479.3。UV: λ=274 nm。

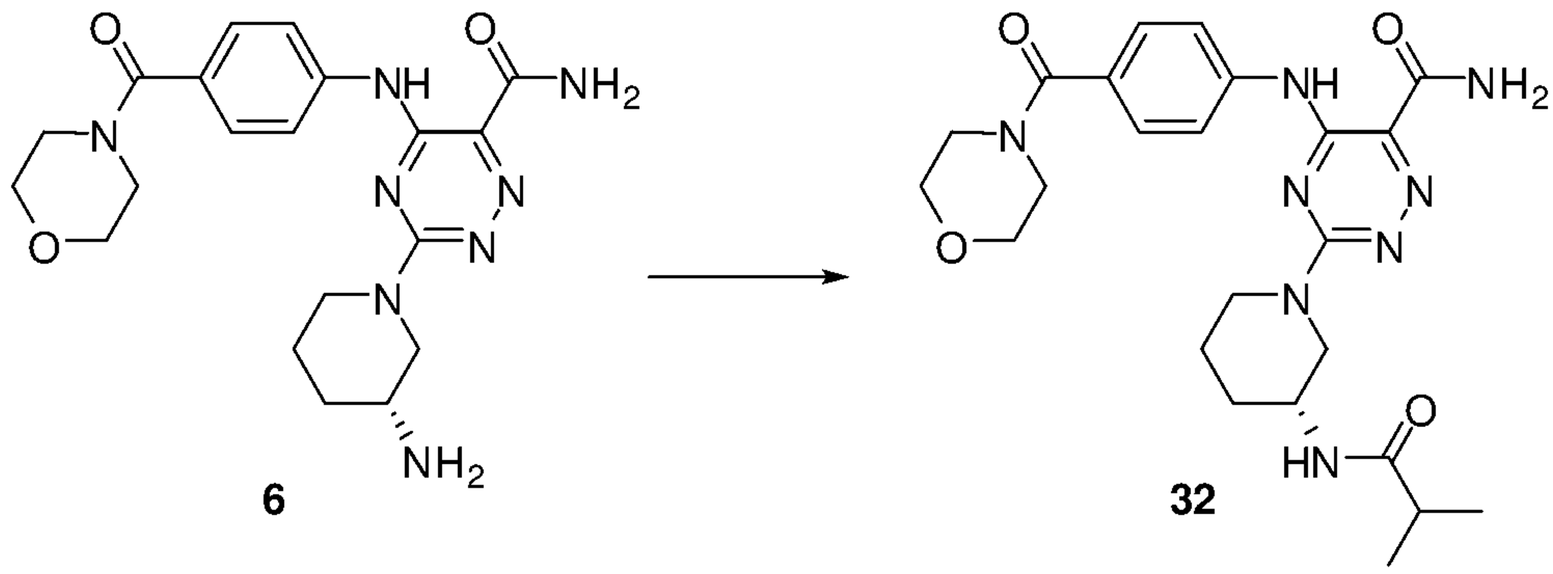
實例23：合成(R)-3-(3-丁-2-炔醯胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(31)



6 31

以與實例10中所描述類似之方式，使用丁-2-炔酸製備(R)-3-(3-丁-2-炔醯胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**31**)。MS $C_{24}H_{28}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 493.1, $(M-H)^-$ 491.2。UV: λ=274 nm。

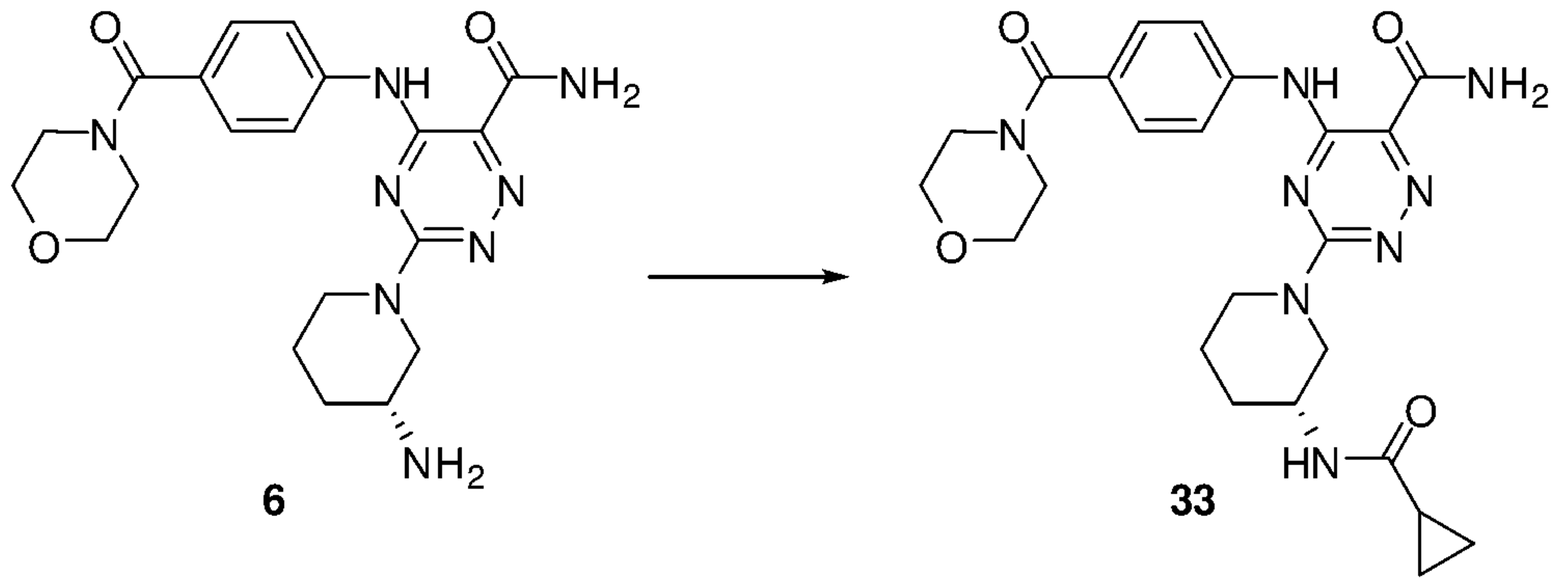
實例24：合成(R)-3-(3-異丁醯胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(32)



6 32

以與實例4中所描述類似之方式，使用異丁醯氯製備(R)-3-(3-異丁醯胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**32**)。MS $C_{24}H_{32}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 497.2, $(M-H)^-$ 495.3。UV: λ=275 nm。

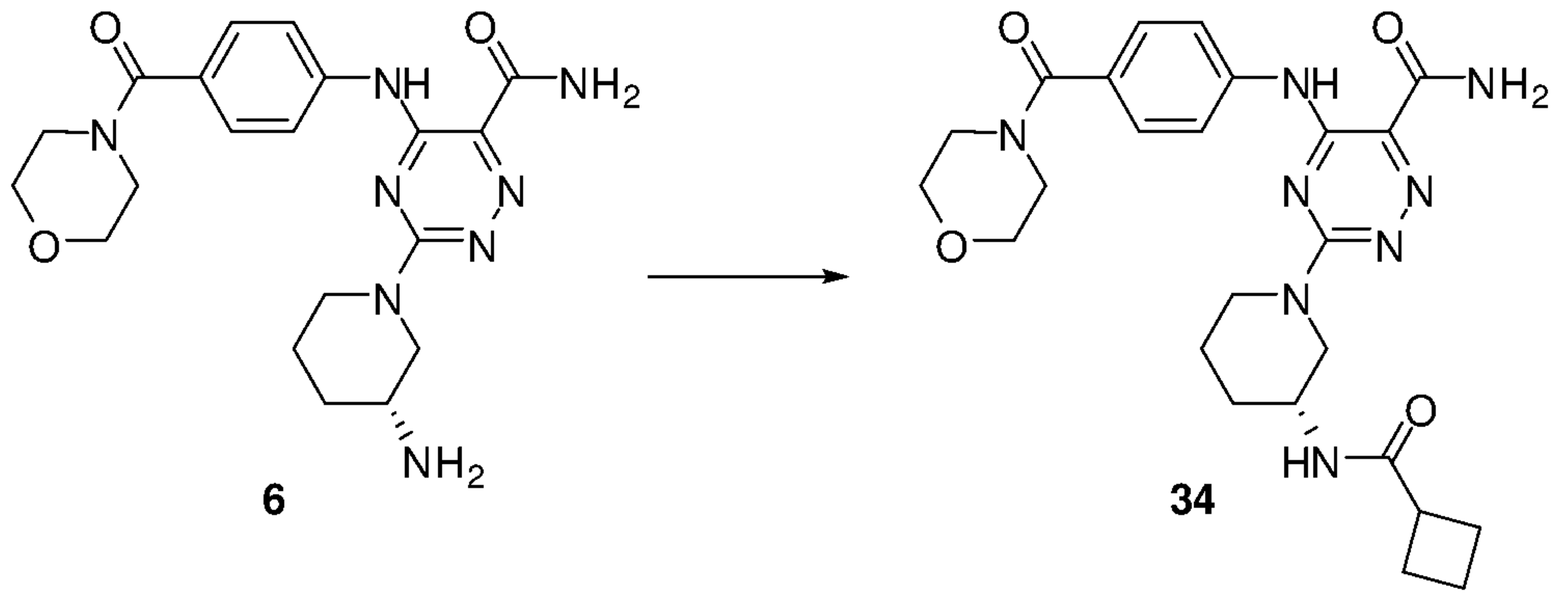
實例25：合成(R)-3-(3-(環丙烷甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(33)



6 33

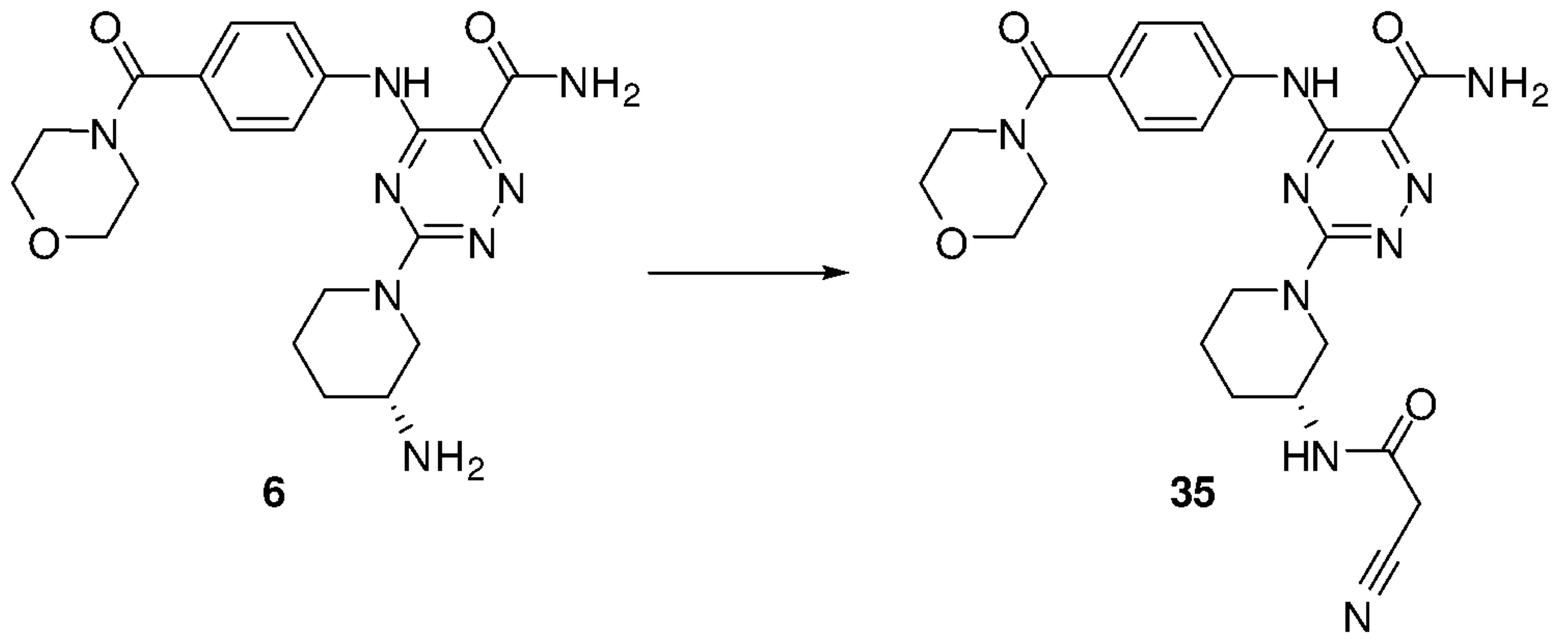
以與實例4中所描述類似之方式，使用環丙烷羰基氯製備(R)-3-(3-(環丙烷甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**33**)。MS $C_{24}H_{30}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 495.1, $(M-H)^-$ 493.3。UV: λ=275 nm。

實例26：合成(R)-3-(3-(環丁烷甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(34)



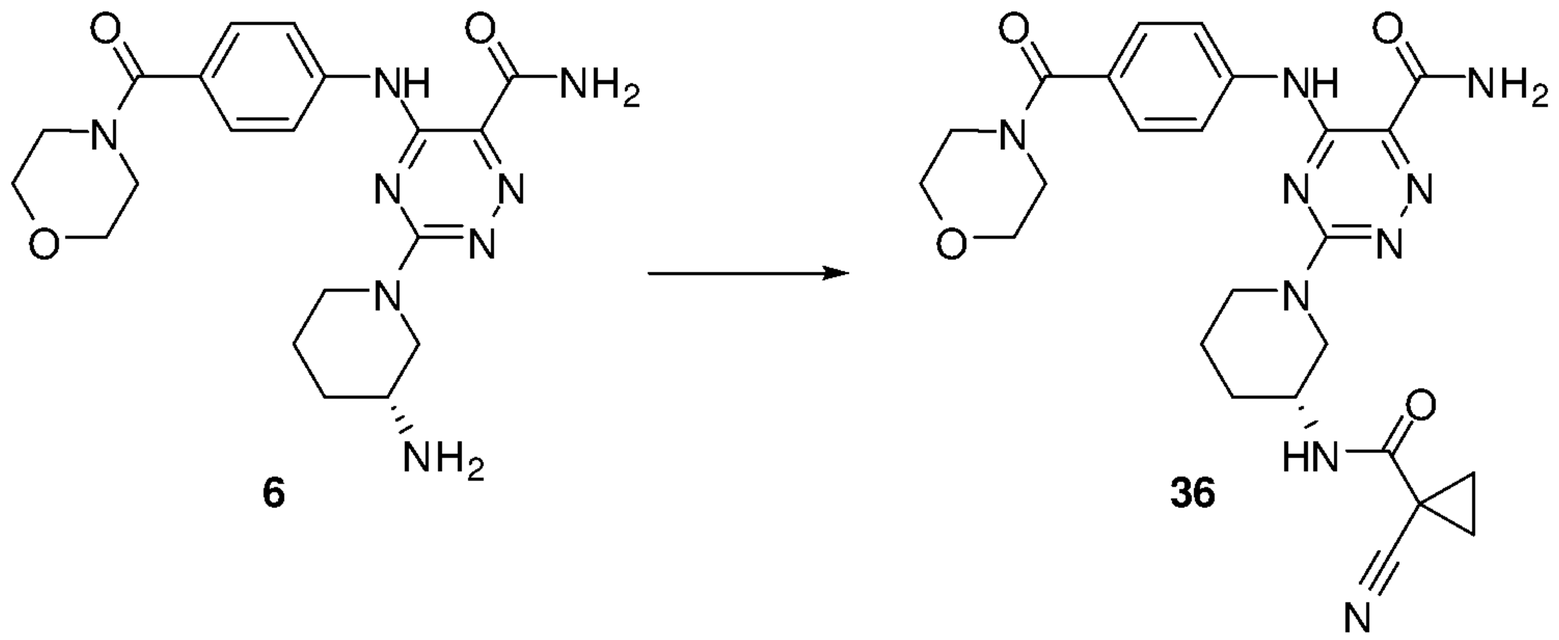
以與實例10中所描述類似之方式，使用環丁烷甲酸製備(R)-3-(3-(環丁烷甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**34**)。MS $C_{25}H_{32}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 509.1, $(M-H)^-$ 507.3。UV: λ=276 nm。

實例27：合成(R)-3-(3-(2-氰基乙醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(35)



以與實例10中所描述類似之方式，使用2-氰基乙酸製備(R)-3-(3-(2-氰基乙醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**35**)。MS $C_{23}H_{27}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 494.1, $(M-H)^-$ 492.2。UV: λ=275 nm。

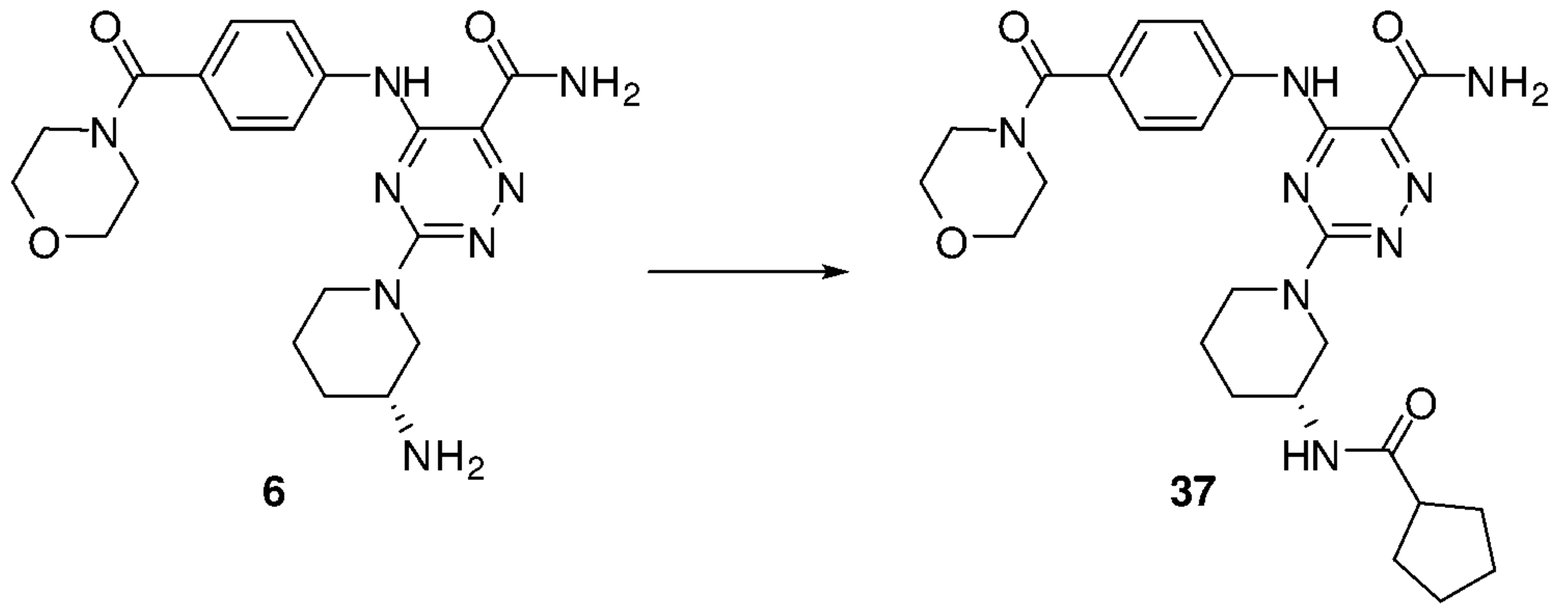
實例28：合成(R)-3-(3-(1-氰基環丙烷甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(36)



6 36

以與實例10中所描述類似之方式，使用1-氰基環丙烷甲酸製備(R)-3-(3-(1-氰基環丙烷甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**36**)。MS $C_{25}H_{29}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 520.2, $(M-H)^-$ 518.2。UV: λ=276 nm。

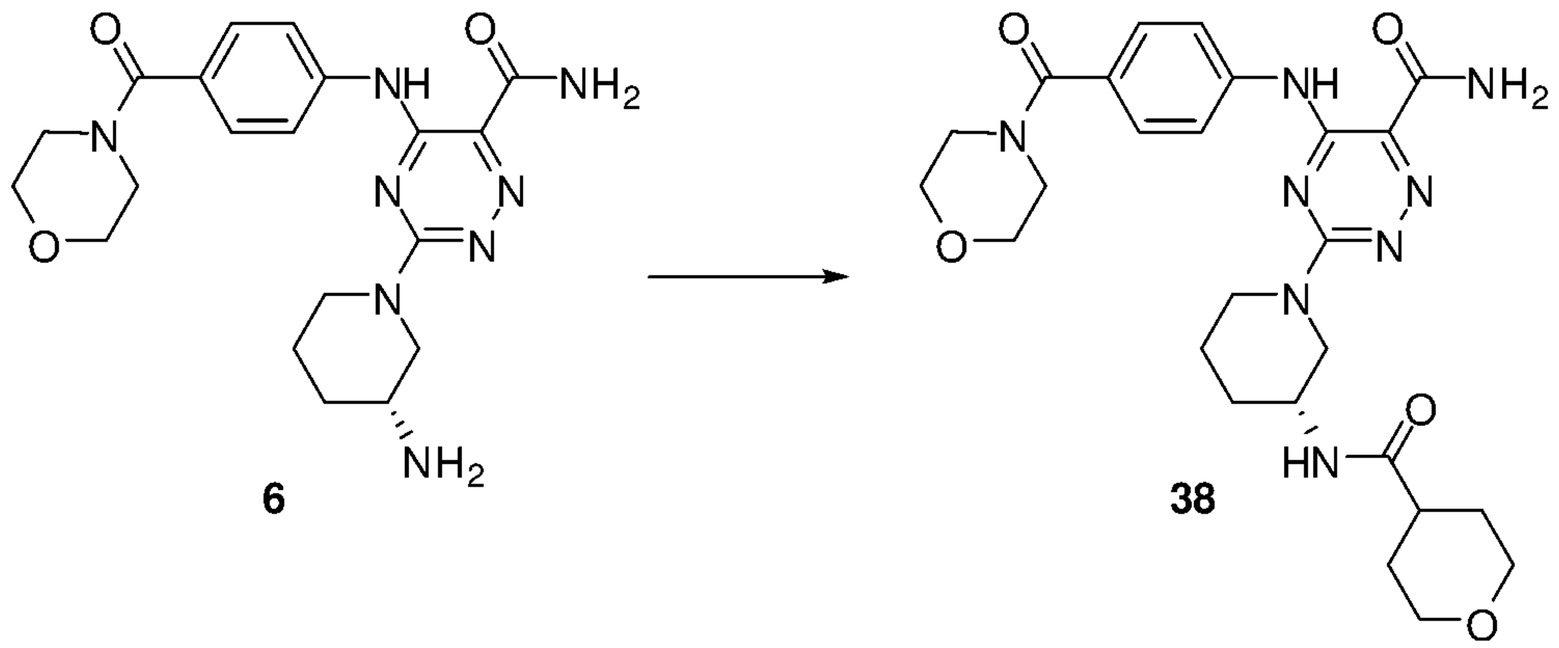
實例29：合成(R)-3-(3-(環戊烷甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(37)



6 37

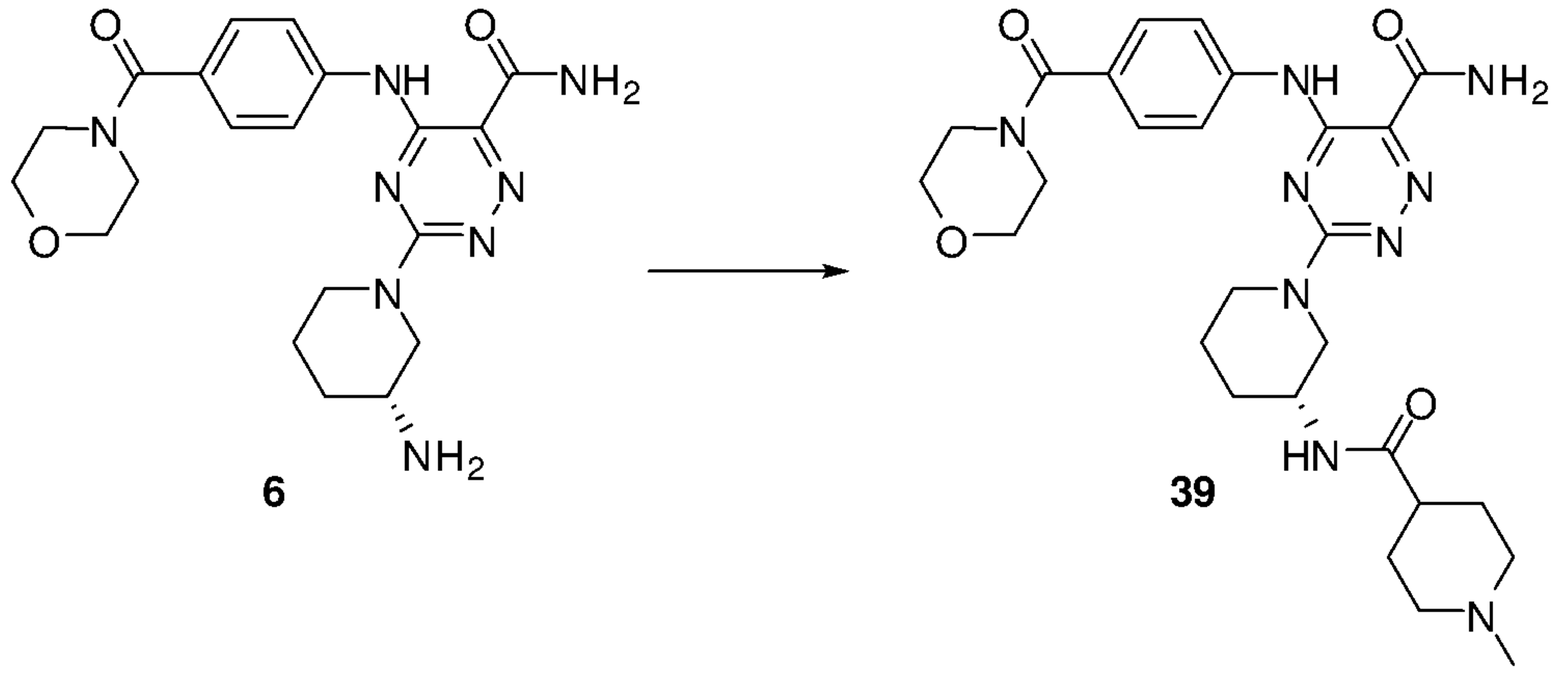
以與實例4中所描述類似之方式，使用環戊烷羰基氯製備(R)-3-(3-(環戊烷甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**37**)。MS $C_{26}H_{34}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 523.2, $(M-H)^-$ 521.3。UV: λ=276 nm。

實例30：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(38)



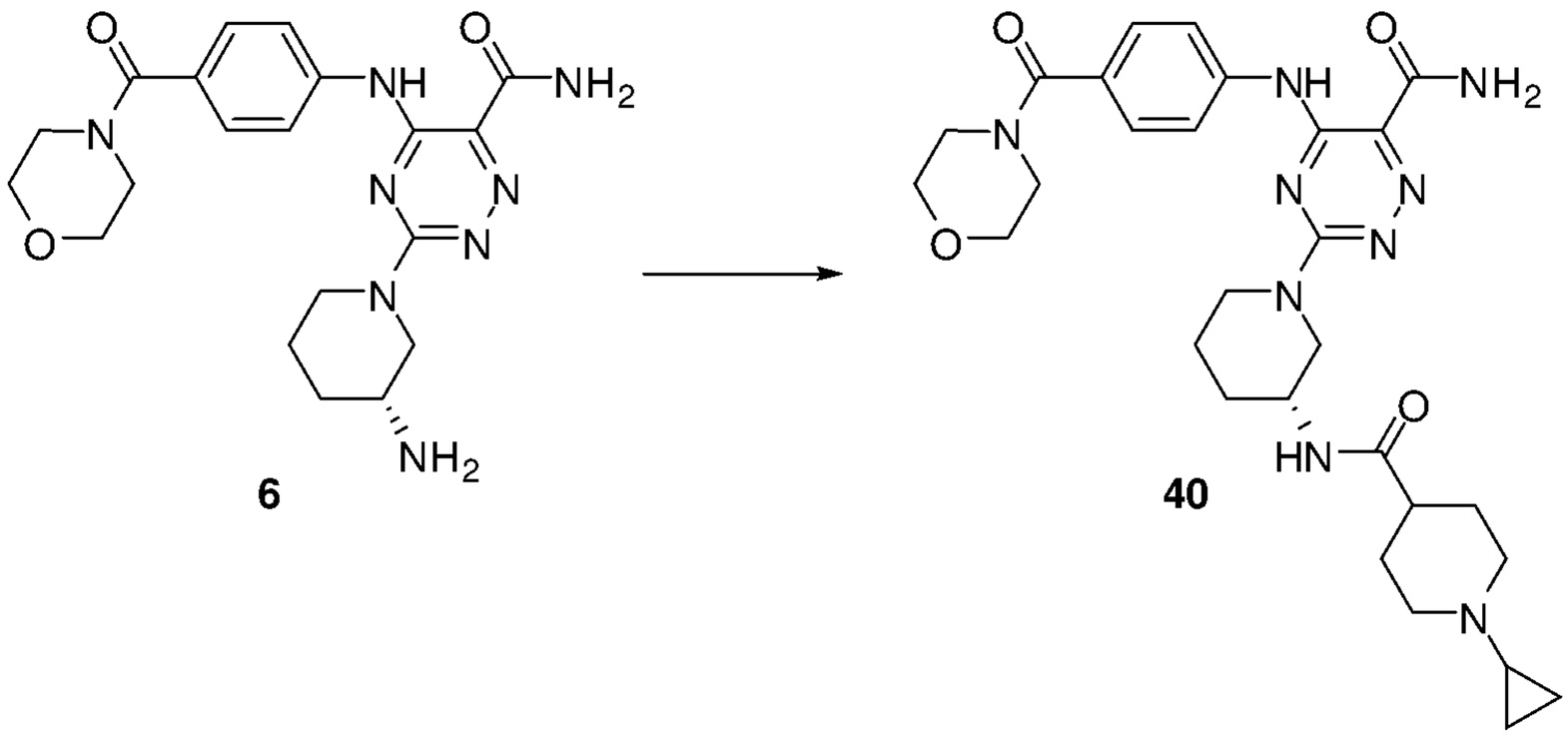
以與實例10中所描述類似之方式，使用四氫-2H-哌喃-4-甲酸製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**38**)。MS $C_{26}H_{34}N_8O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 539.2, $(M-H)^-$ 537.3。UV: λ=275 nm。

實例31：合成(R)-3-(3-(1-甲基哌啶-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(39)



以與實例10中所描述類似之方式，使用1-甲基哌啶-4-甲酸製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**39**)。MS $C_{27}H_{37}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 552.2, $(M-H)^-$ 550.3。UV: λ=276 nm。

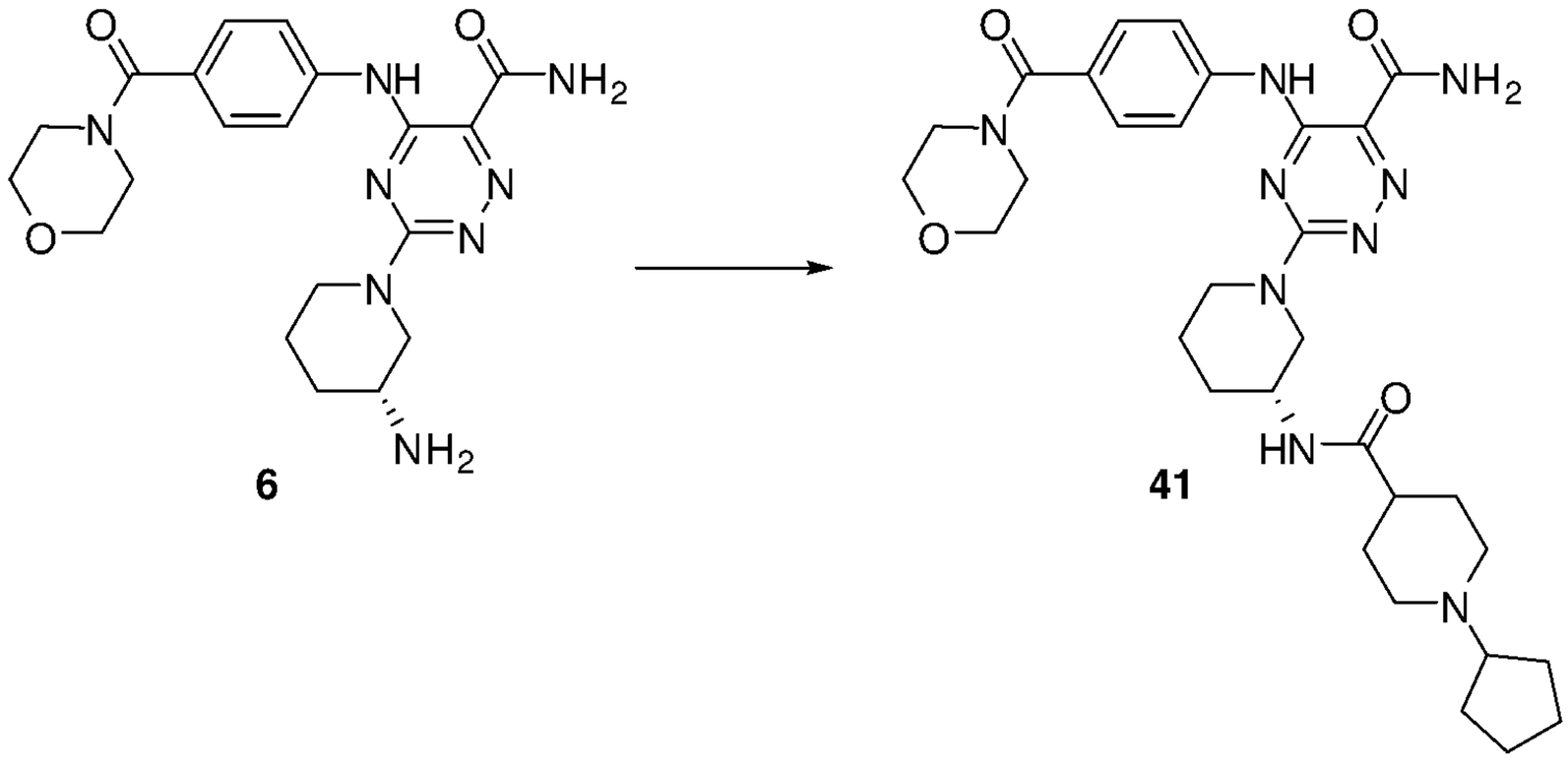
實例32：合成(R)-3-(3-(1-環丙基哌啶-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(40)



6 40

以與實例10中所描述類似之方式，使用1-環丙基哌啶-4-甲酸製備(R)-3-(3-(1-環丙基哌啶-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**40**)。MS $C_{29}H_{39}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 578.2, $(M-H)^-$ 576.3。UV: λ=276 nm。

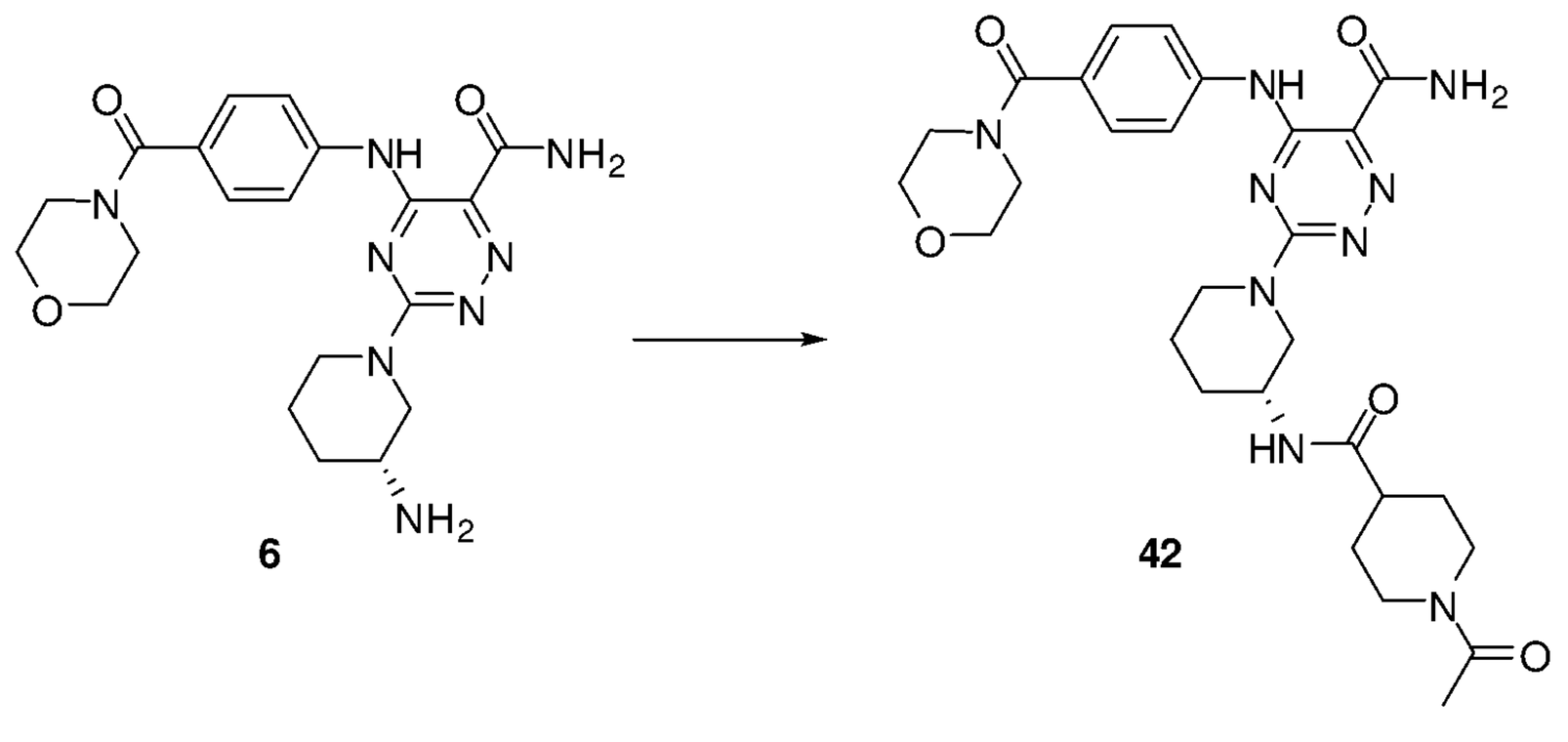
實例33：合成(R)-3-(3-(1-環戊基哌啶-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(41)



6 41

以與實例10中所描述類似之方式，使用1-環戊基哌啶-4-甲酸製備(R)-3-(3-(1-環戊基哌啶-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(41)。MS $C_{31}H_{43}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 606.3, $(M-H)^-$ 604.4。UV: λ=276 nm。

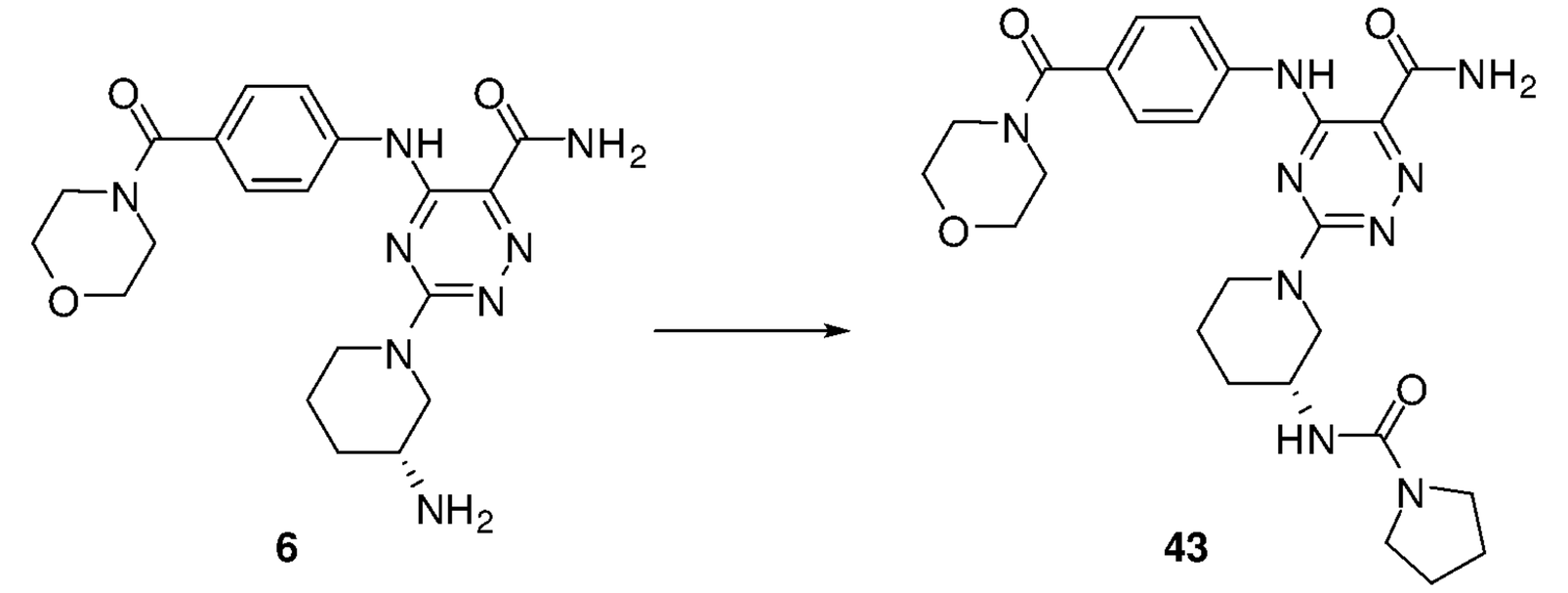
實例34：合成(R)-3-(3-(1-乙醯基哌啶-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(42)



6 42

以與實例10中所描述類似之方式，使用1-乙醯基哌啶-4-甲酸製備(R)-3-(3-(1-乙醯基哌啶-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**42**)。MS $C_{28}H_{37}N_9O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 580.2, $(M-H)^-$ 578.3。UV: λ=275 nm。

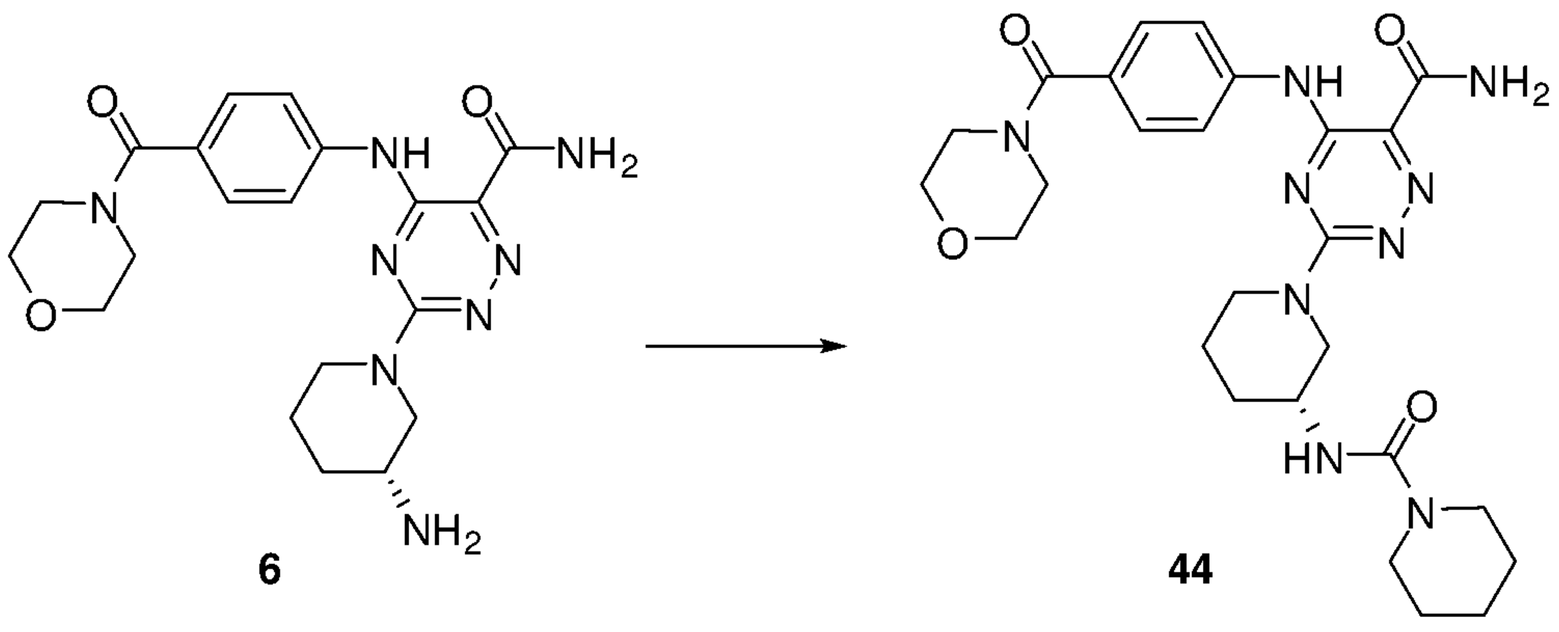
實例35：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(吡咯啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(43)



6 43

以與實例4中所描述類似之方式，使用1-吡咯啶羰基氯製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(吡咯啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**43**)。MS $C_{25}H_{33}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 524.2, $(M-H)^-$ 522.3。UV: λ=275 nm。

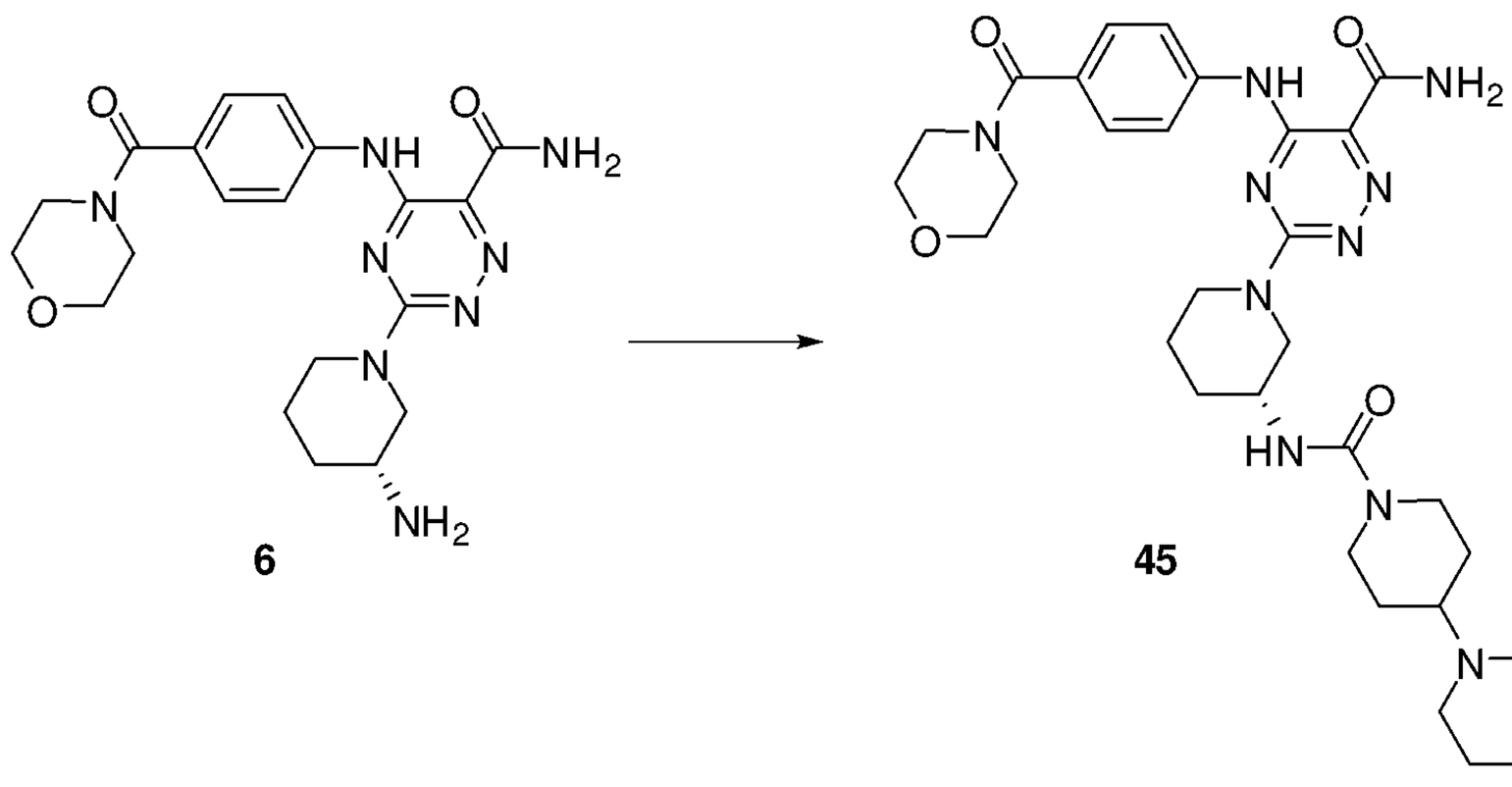
實例36：合成(R)-3-(3-(1-乙醯基哌啶-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(44)



6 44

以與實例4中所描述類似之方式，使用1-哌啶羰基氯製備(R)-3-(3-(1-乙醯基哌啶-4-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**44**)。MS $C_{26}H_{35}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 538.2, $(M-H)^-$ 536.3。UV: λ=276 nm。

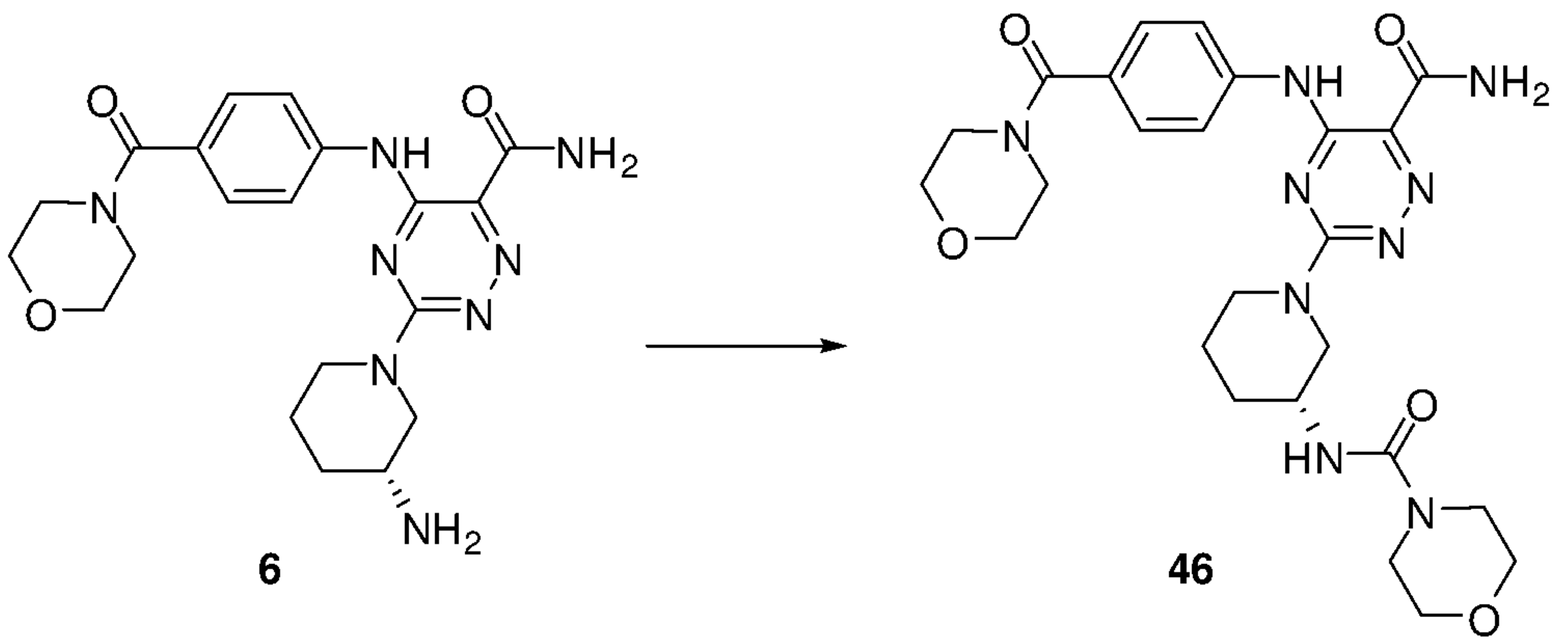
實例37：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1,4'-聯哌啶-1'-甲醯胺(45)



6 45

以與實例4中所描述類似之方式，使用4-哌啶并哌啶-1-羰基氯製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1,4'-聯哌啶-1'-甲醯胺(**45**)。MS $C_{31}H_{44}N_{10}O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 621.2, $(M-H)^-$ 619.4。UV: λ=277 nm。

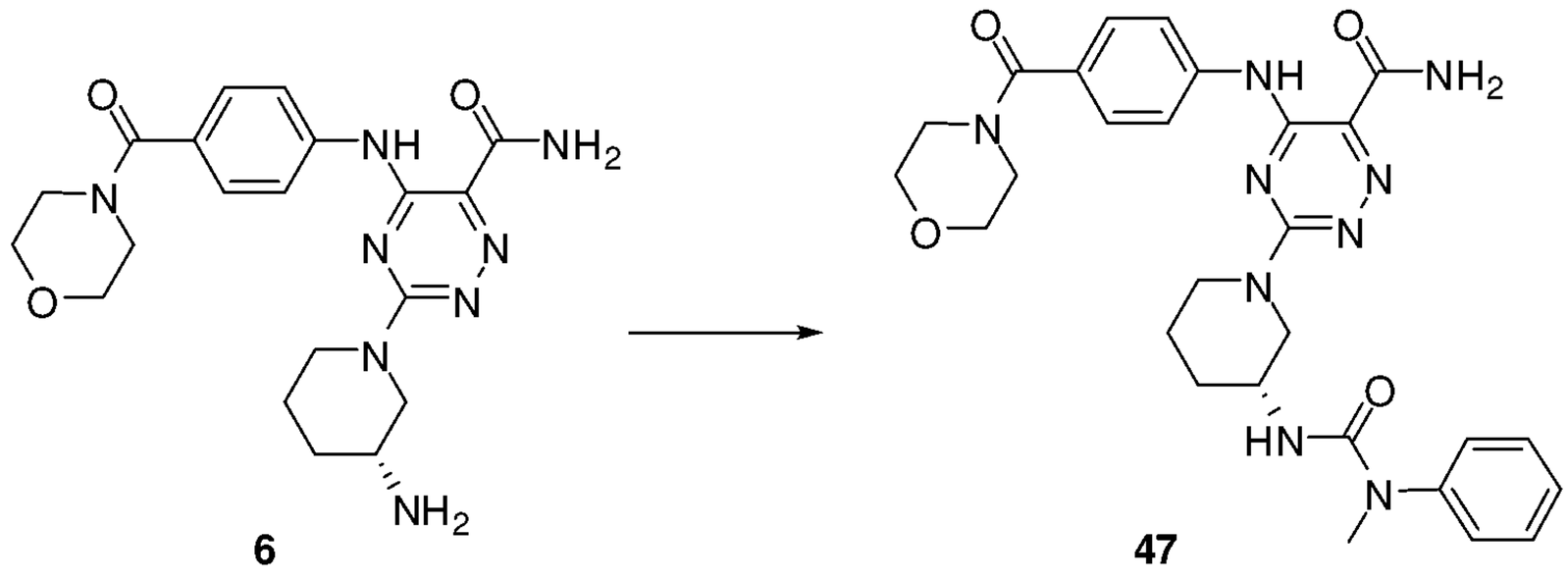
實例38：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺(46)



6 46

以與實例4中所描述類似之方式，使用嗎啉-4-羰基氯製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺(**46**)。MS $C_{25}H_{33}N_9O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 540.2, $(M-H)^-$ 538.3。UV: λ=275 nm。

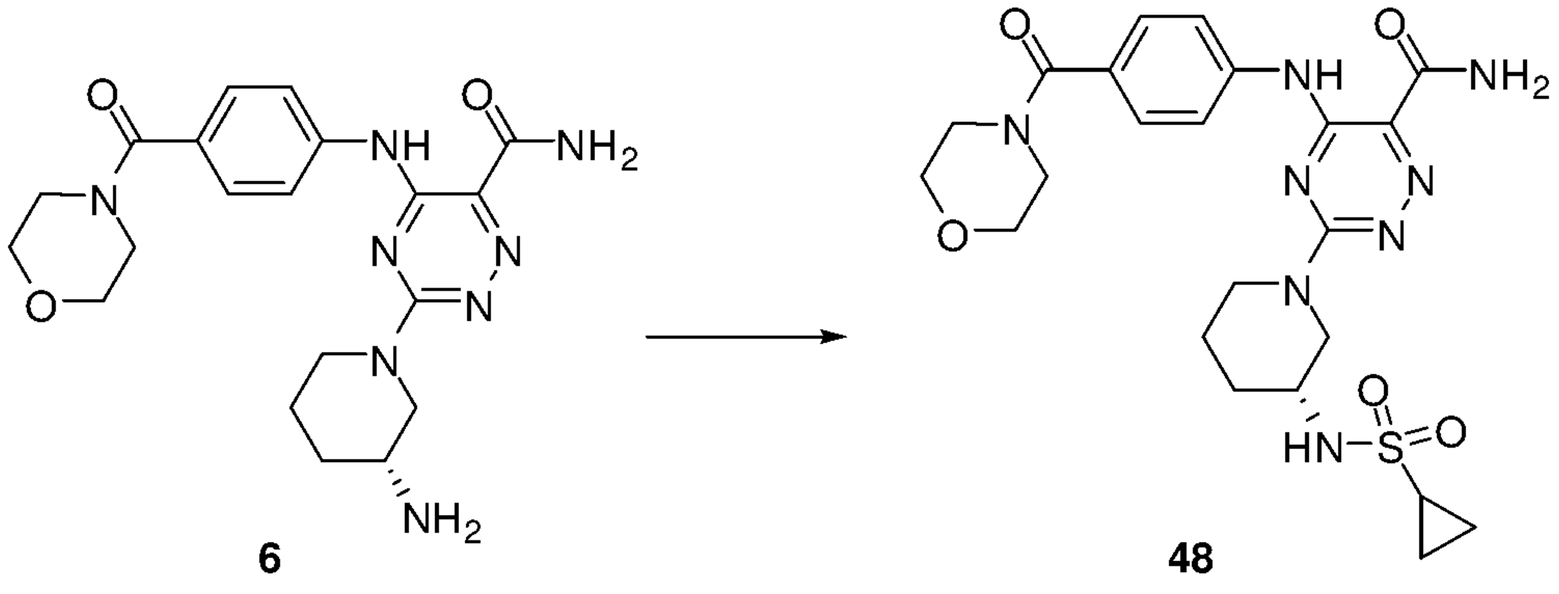
實例39：合成(R)-3-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(47)



6 47

以與實例4中所描述類似之方式，使用N-甲基-N-苯基胺甲醯氯製備(R)-3-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**47**)。MS $C_{28}H_{33}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 560.2, $(M-H)^-$ 558.3。UV: λ=279 nm。

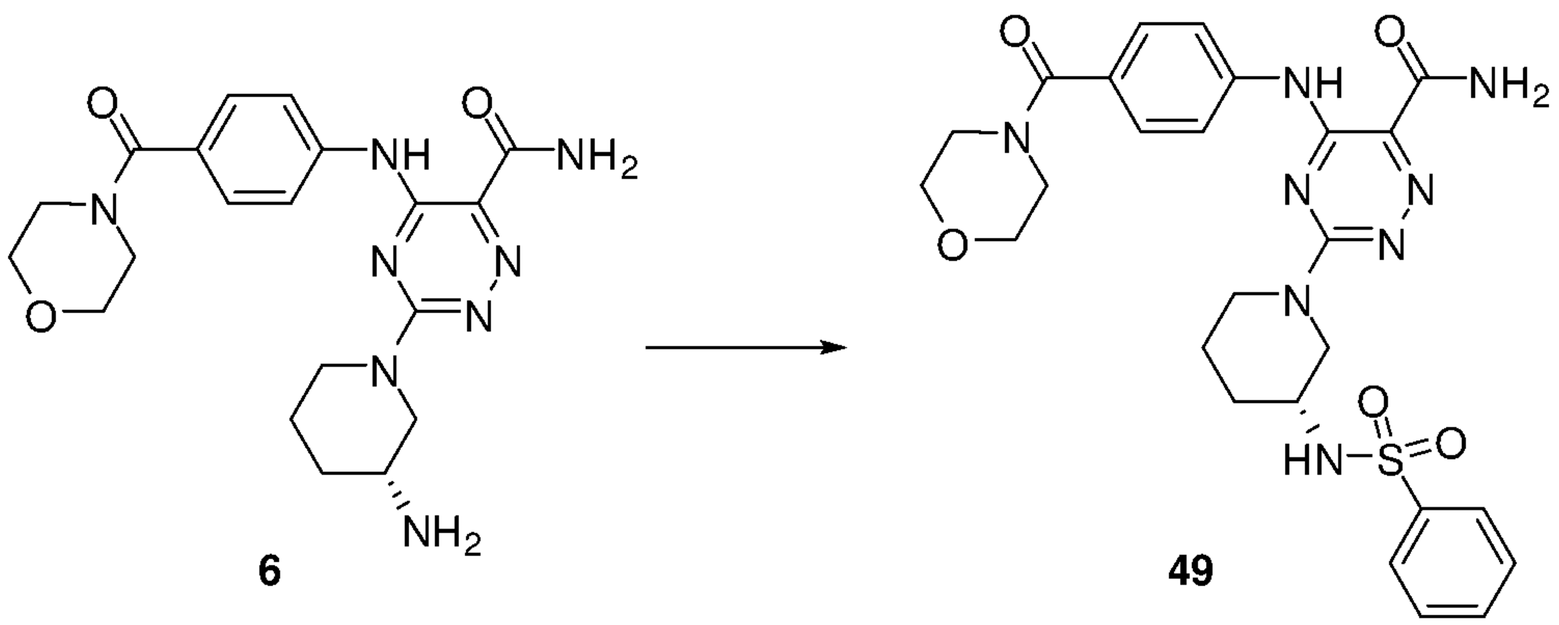
實例40：合成(R)-3-(3-(環丙烷磺醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(48)



6 48

以與實例4中所描述類似之方式，使用環丙烷磺醯氯製備(R)-3-(3-(環丙烷磺醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**48**)。MS $C_{23}H_{30}N_8O_5S$之實驗值$(M+H)^+$ 519.1, $(M-H)^-$ 517.2。UV: λ=275 nm。

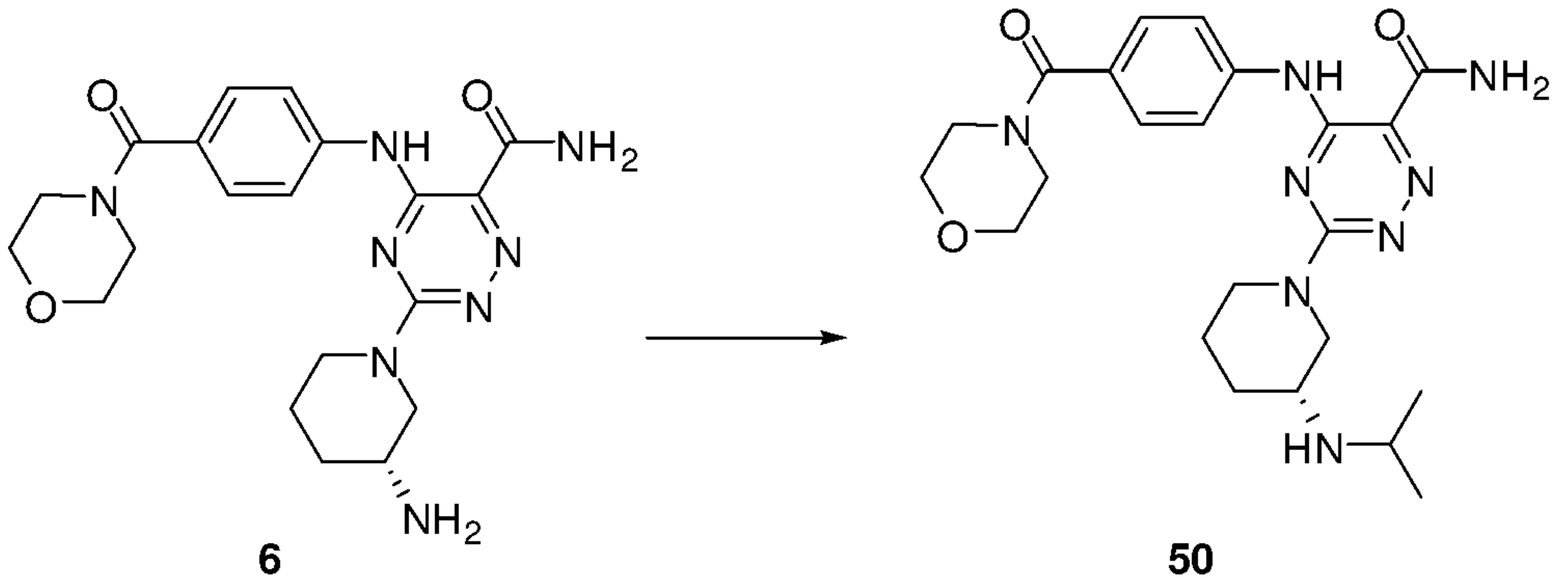
實例41：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(苯基磺醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(49)



6 49

以與實例4中所描述類似之方式，使用苯磺醯氯製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(苯基磺醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**49**)。MS $C_{26}H_{30}N_8O_5S$之實驗值$(M+H)^+$ 567.1, $(M-H)^-$ 565.2。UV: λ=273 nm。

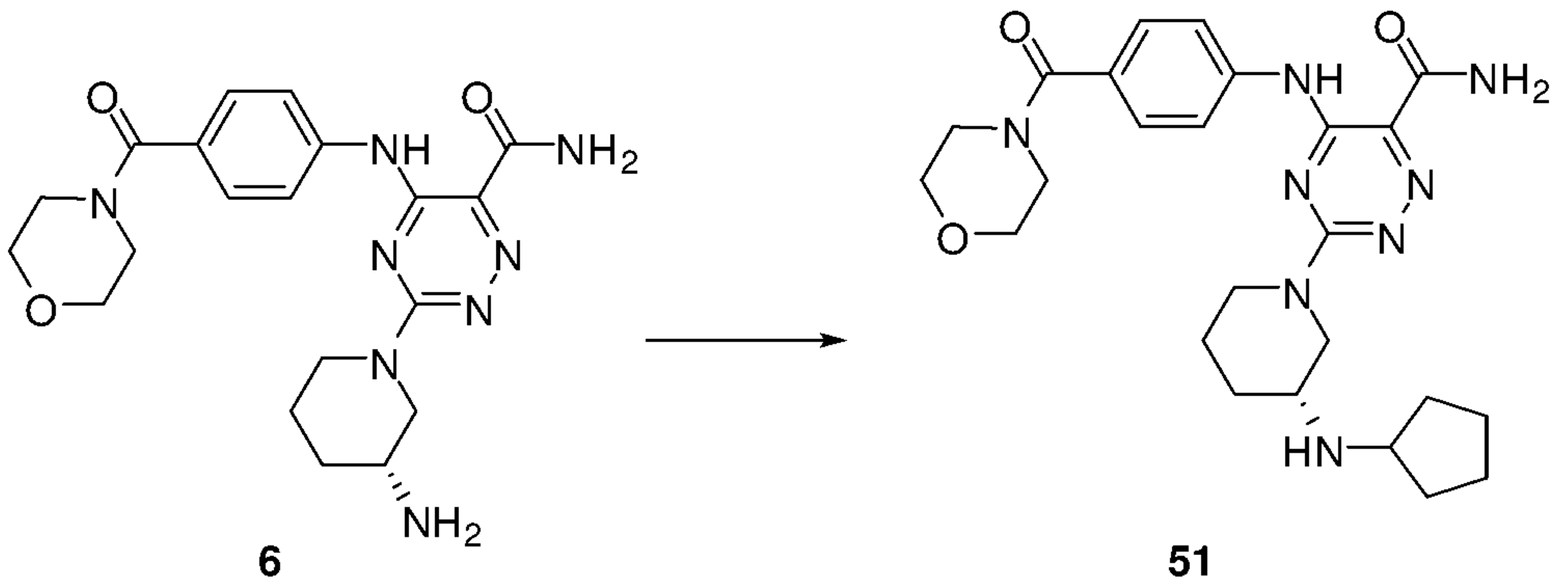
實例42：合成(R)-3-(3-(異丙基胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(50)



6 **50**

向(R)-3-(3-胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺鹽酸鹽(100 mg，0.21 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)及二噁烷(10 mL)中之溶液添加DIEA (0.18 mL，1.05 mmol)且接著添加丙酮(0.31 mL，4.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。向混合物添加HOAc (0.12 mL，2.1 mmol)且接著添加$NaBH(OAc)_3$ (223 mg，1.05 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜且接著添加水(2 mL)。混合物真空濃縮且進行逆相製備型HPLC，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**50**) (17 mg)。MS $C_{23}H_{32}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 469.2, $(M-H)^-$ 467.3。UV: λ=268 nm。

實例43：合成(R)-3-(3-(環戊基胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(51)

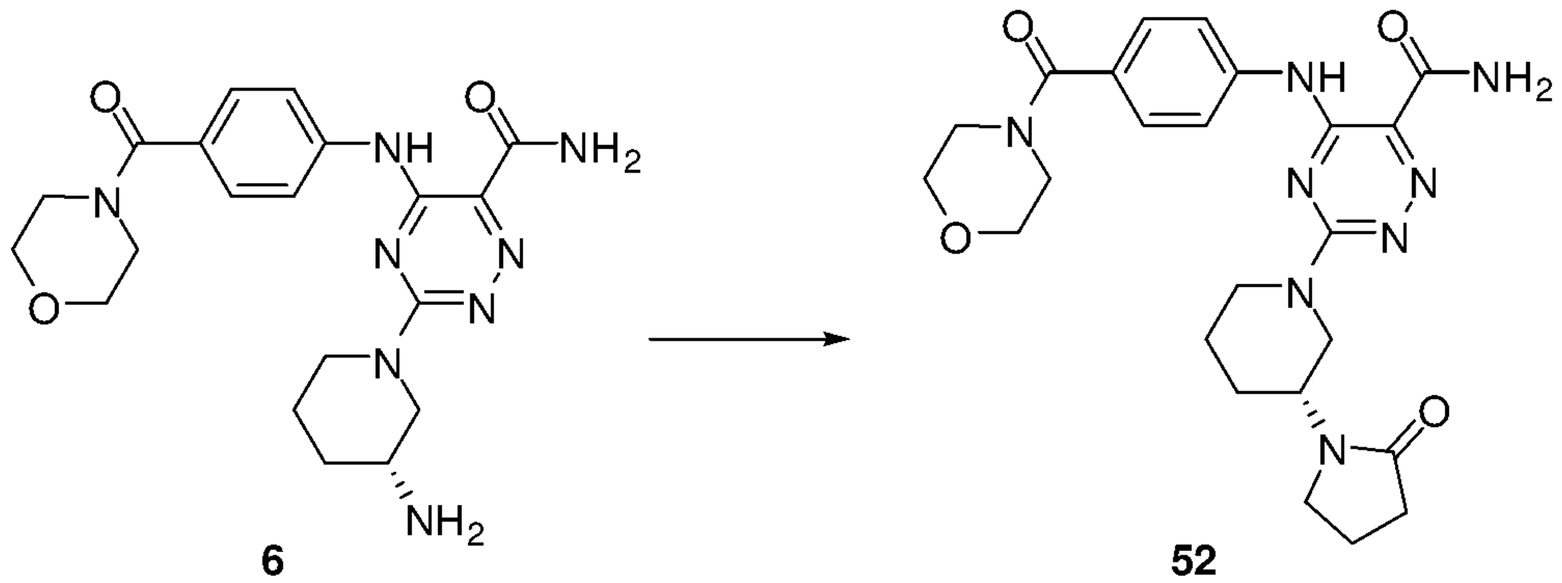


6 **51**

以與實例42中所描述類似之方式，使用環戊酮製備(R)-3-(3-(環戊基胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**51**)。MS $C_{25}H_{34}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 495.2, $(M-H)^-$ 493.3。UV:

λ=270 nm。

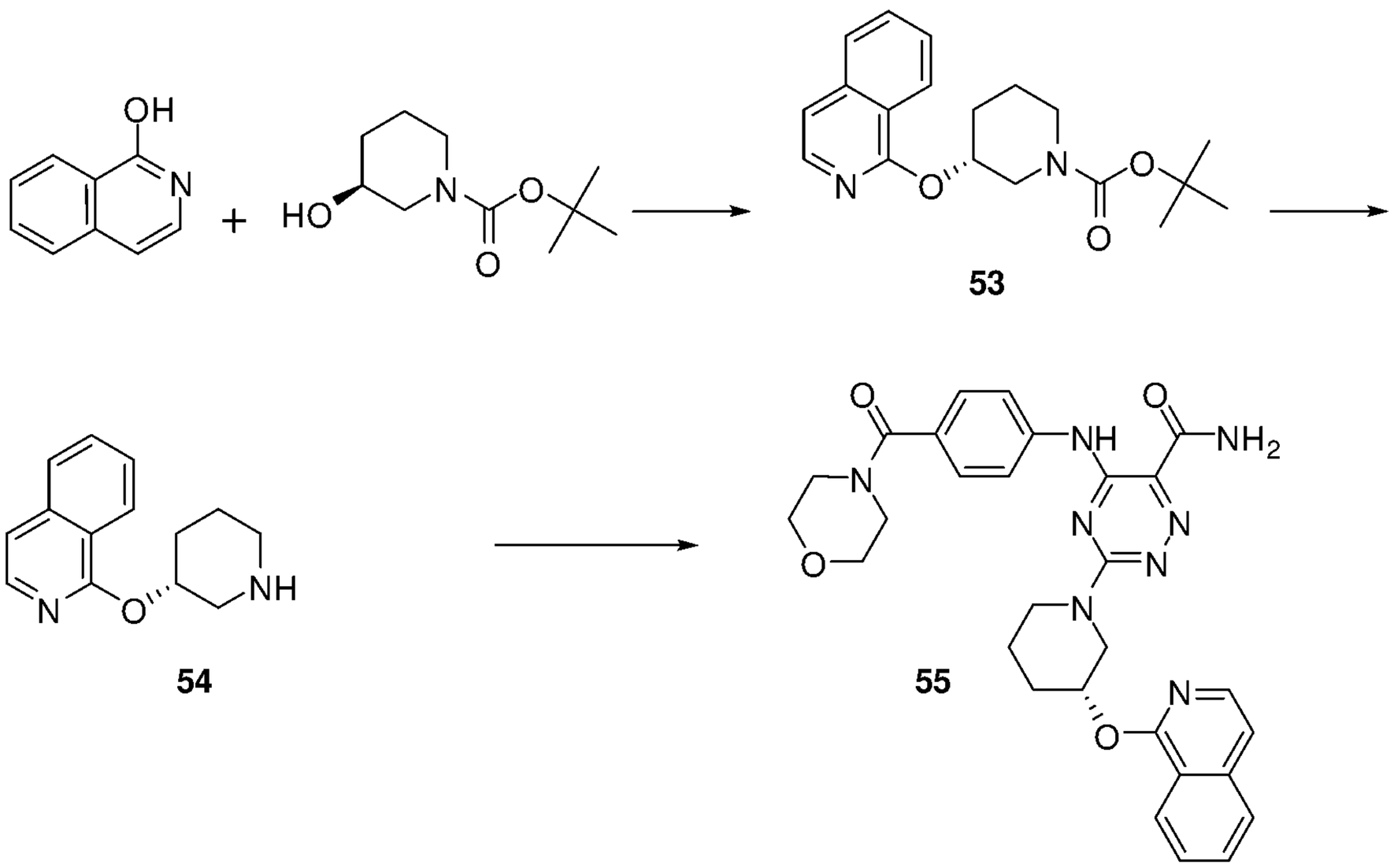
實例44：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(52)



6 **52**

向(R)-3-(3-胺基哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺鹽酸鹽(**6**) (90 mg，0.19 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加DIEA (0.27 mL，1.52 mmol)且接著添加3-溴丙醯氯(108 mg，0.58 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時且接著在60℃下攪拌1小時。混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，用水洗滌且真空濃縮，得到粗(R)-3-(3-(4-氯丁醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺。向(R)-3-(3-(4-氯丁醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺於DMF (3 mL)中之溶液添加NaH (60%於礦物油中，30 mg，0.75 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用水稀釋，用TFA酸化，且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**52**) (31 mg)。MS $C_{24}H_{30}N_8O_4$之實驗值 $(M+H)^+$ 495.1, $(M-H)^-$ 493.2。UV: λ=275 nm。

實例45：合成(R)-3-(3-(異喹啉-1-基氧基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(55)



53

54

55

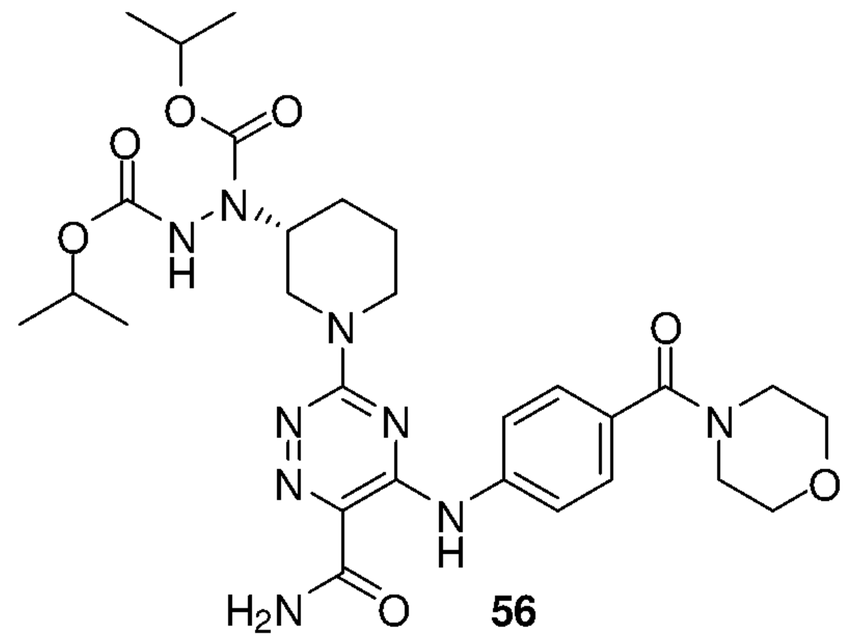
將1-羥基異喹啉(1.00 g，6.9 mmol)、(S)-1-BOC-3-羥基哌啶(4.17 g，20.7 mmol)、Ph_3P (7.23 g，27.6 mmol)於THF (40 mL)中之混合物在室溫下攪拌成透明溶液。逐滴添加DIAD (5.43 mL，27.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時且接著在50℃下攪拌隔夜。混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中0%至15% EtOAc，殘餘物進行急驟管柱層析，得到(R)-3-(異喹啉-1-基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(53)。

在室溫下將化合物**53**用4N HCl之二噁烷溶液(40 mL)處理3小時。混合物真空濃縮，得到黏性油狀物，其溶解於MeCN (200 mL)中。向該溶液添加$NaHCO_3$粉末(2.0 g)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物過濾且濾液濃縮。使用DCM中0%-100% EtOAc且接著DCM中0%-9% MeOH，殘餘物進行急驟管柱層析，分離(R)-1-(哌啶-3-基氧基)異喹啉(**54**)。

向3-(甲基硫基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(75 mg，0.20 mmol)於NMP (4 mL)中之溶液添加mCPBA (77%濃

度，140 mg，0.60 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，得到對應碸與亞碸之混合物。接著向混合物添加DIEA (0.28 mL，1.60 mmol)及化合物**54** (100 mg，0.40 mmol)。將混合物在90℃下加熱90分鐘。混合物冷卻，用EtOAc (100 mL)稀釋，用1N NaOH及鹽水洗滌，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中50%至100% EtOAc，殘餘物進行急驟管柱層析，且進一步進行逆相製備型HPLC，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**55**) (45 mg)。MS $C_{29}H_{30}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 555.2, $(M-H)^-$ 553.3。UV: λ=275 nm。

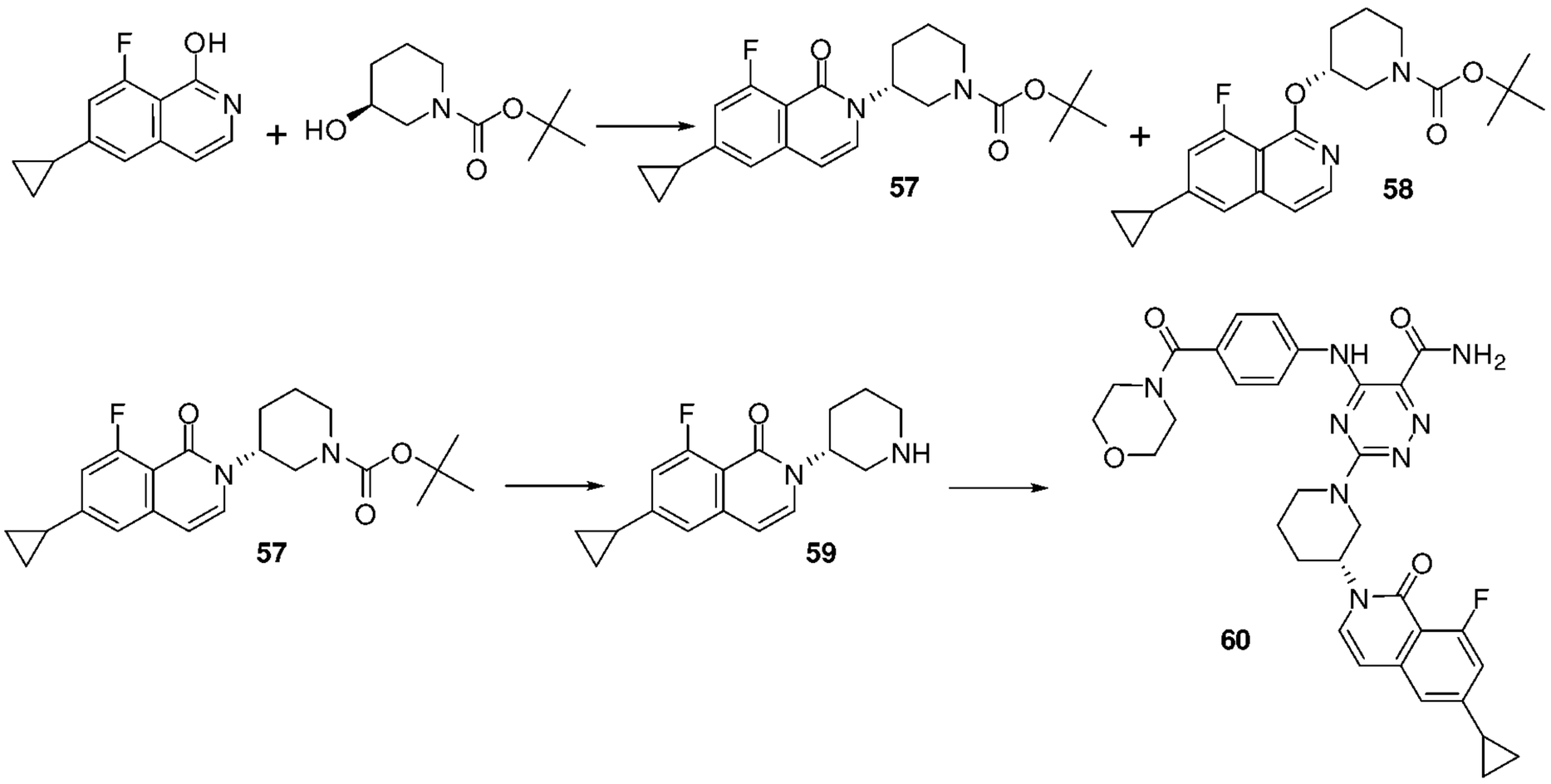
實例46：合成(R)-1-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)肼-1,2-二甲酸二異丙酯(56)



56

使用逆相製備型HPLC，標題化合物(**56**)作為來自合成製備呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(3-(異喹啉-1-基氧基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**55**)期間最終步驟反應混合物之副產物分離。MS $C_{28}H_{39}N_9O_7$之實驗值$(M+H)^+$ 614.2, $(M-H)^-$ 612.3。UV: λ=277 nm。

實例47：合成(R)-3-(3-(6-環丙基-8-氟-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(60)



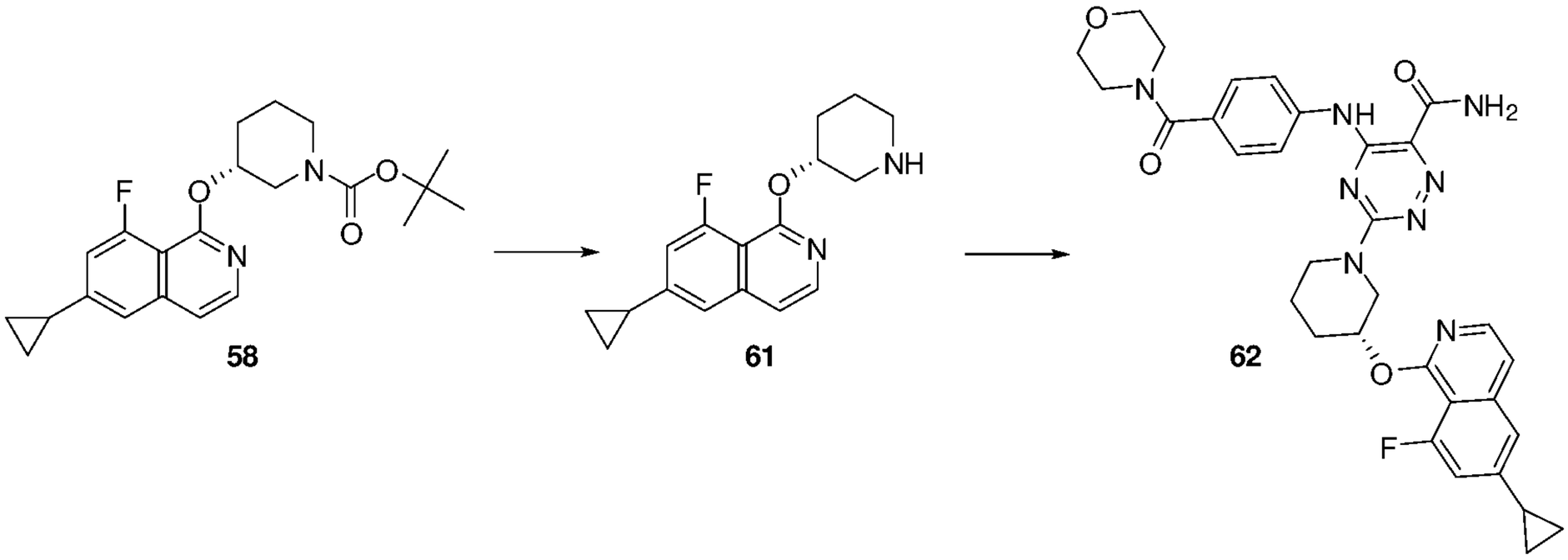
6-環丙基-8-氟異喹啉-1-醇(500 mg，2.46 mmol)、(S)-1-BOC-3-羥基哌啶(1.49 g，7.39 mmol)、Ph_3P (2.58 g，9.84 mmol)於THF (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌成透明溶液。逐滴添加DIAD (1.94 mL，9.84 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時。混合物用EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中0%至5% EtOAc，殘餘物進行急驟管柱層析，得到作為次要產物之(R)-3-(6-環丙基-8-氟-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**57**)及作為主要產物之(R)-3-(6-環丙基-8-氟異喹啉-1-基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**58**)。

在室溫下將化合物**57**用4N HCl之二噁烷溶液(20 mL)處理1小時。混合物真空濃縮且在室溫下固體殘餘物用MTBE (40 mL)濕磨隔夜。固體過濾，用MTBE洗滌且真空乾燥，得到(R)-6-環丙基-8-氟-2-(哌啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮鹽酸鹽(**59**) (51 mg)。

以與實例3中所描述類似之方式，使用(R)-6-環丙基-8-氟-2-(哌啶-3-基)異喹啉-1(2H)-酮鹽酸鹽(**59**)製備(R)-3-(3-(6-環丙基-8-氟-1-側氧基異喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三

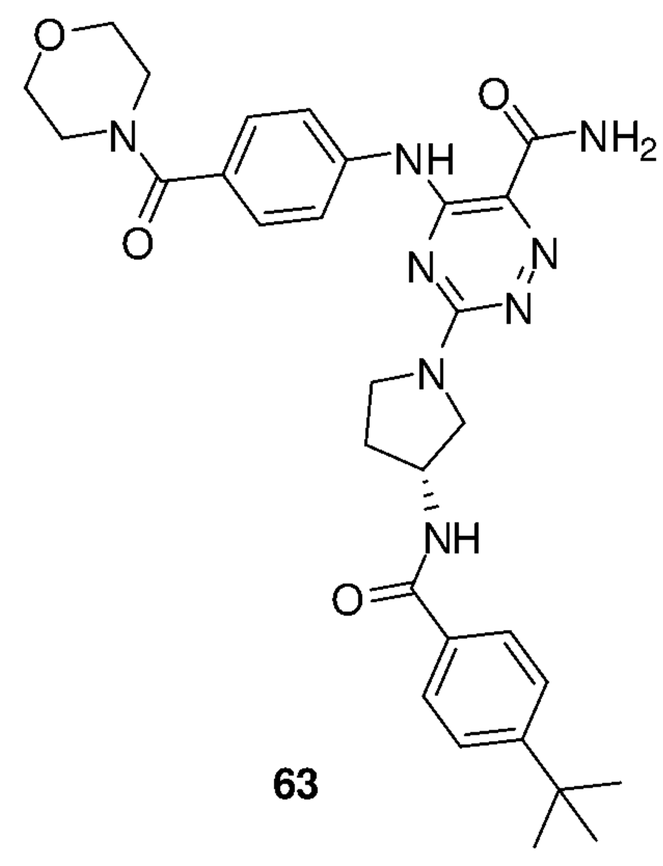
嗪-6-甲醯胺(**60**)。MS $C_{32}H_{33}FN_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 613.1, $(M-H)^-$ 611.3。UV: λ=246, 267, 274, 323, 328 nm。

實例48：合成(R)-3-(3-(6-環丙基-8-氟異喹啉-1-基氧基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(62)



以與實例47中所描述類似之方式，使用(R)-3-(6-環丙基-8-氟異喹啉-1-基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**58**)製備(R)-3-(3-(6-環丙基-8-氟異喹啉-1-基氧基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**62**)。MS $C_{32}H_{33}FN_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 613.2, $(M-H)^-$ 611.3。UV: λ=282 nm。

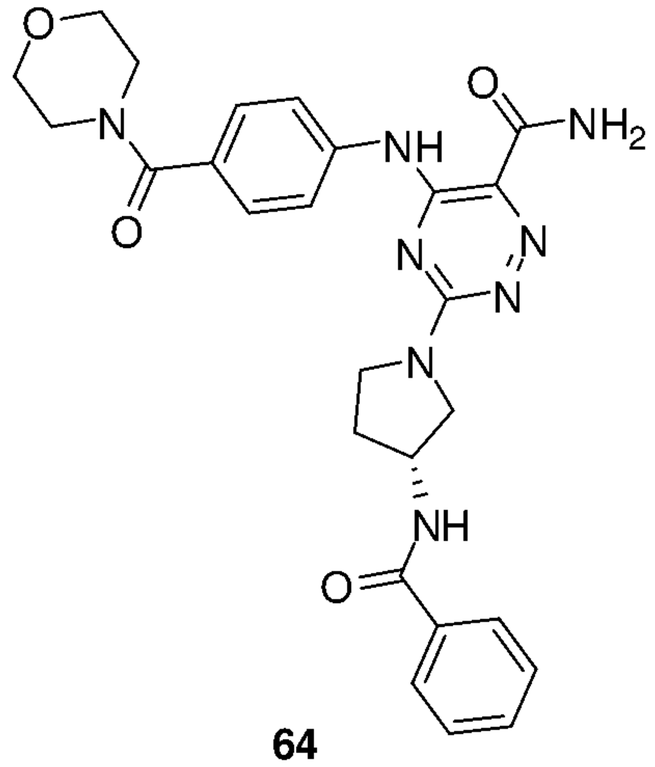
實例49：合成(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)吡咯啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(63)



以與實例4中所描述類似之方式，使用(R)-3-BOC-胺基吡咯啶及

4-第三丁基苯甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)吡咯啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**63**)。MS $C_{30}H_{36}N_8O_4$ $(M+H)^+$之實驗值573.2, $(M-H)^-$ 571.4。UV: λ=244 nm。

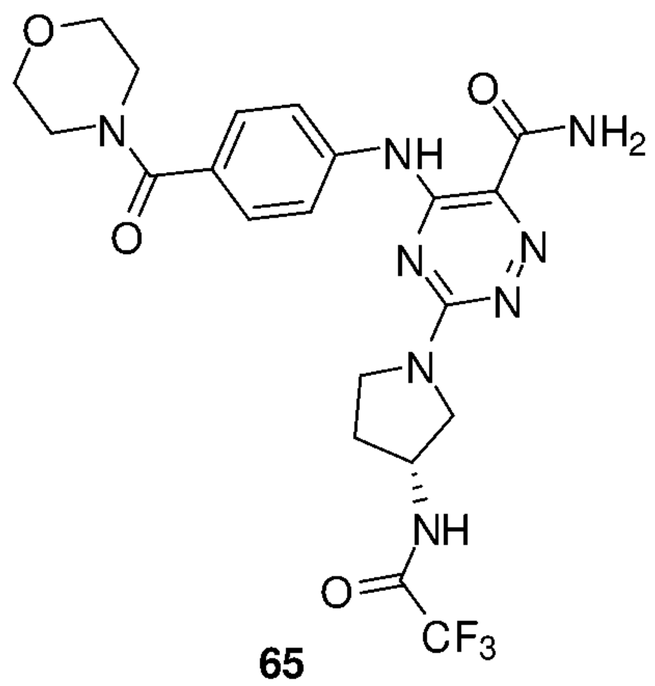
實例50：合成(R)-3-(3-苯甲醯胺基吡咯啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(64)



64

以與實例5中所描述類似之方式，使用(R)-3-BOC-胺基吡咯啶製備(R)-3-(3-苯甲醯胺基吡咯啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**64**)。MS $C_{26}H_{28}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 517.1, $(M-H)^-$ 515.2。UV: λ=238, 247, 268, 270 nm。

實例51：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)吡咯啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(65)

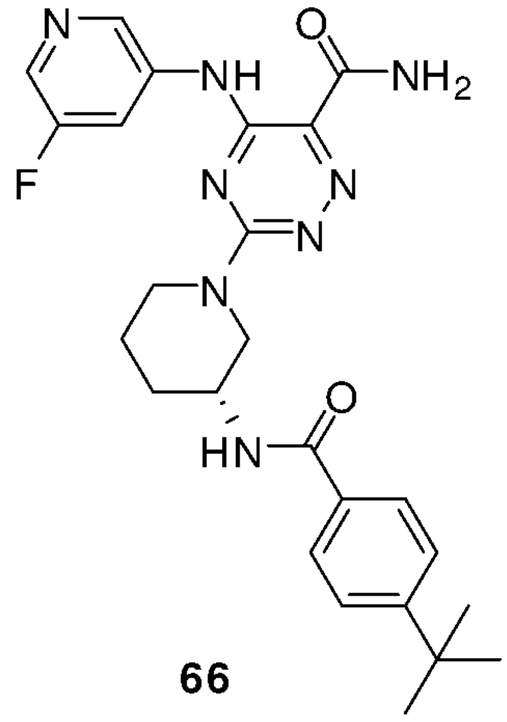


65

以與實例4中所描述類似之方式，使用(R)-3-BOC-胺基吡咯啶及

三氟乙醯氯製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(2,2,2-三氟乙醯胺基)吡咯啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**65**)。MS $C_{21}H_{23}F_3N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 509.1, $(M-H)^-$ 507.2。UV: λ=239, 275 nm。

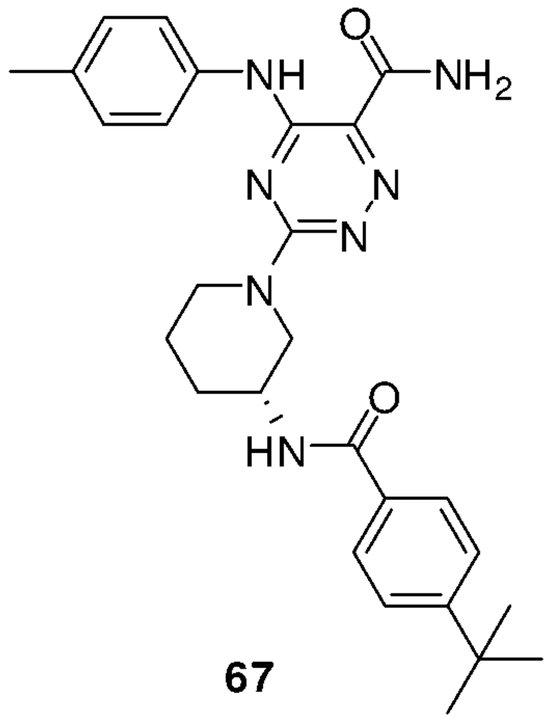
實例52：合成(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(5-氟吡啶-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(66)



66

以與實例4中所描述類似之方式，使用3-胺基-5-氟吡啶及4-第三丁基苯甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(5-氟吡啶-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**66**)。MS $C_{25}H_{29}FN_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 493.2, $(M-H)^-$ 491.3。UV: λ=259, 323, 343 nm。

實例53：合成(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(對甲苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(67)

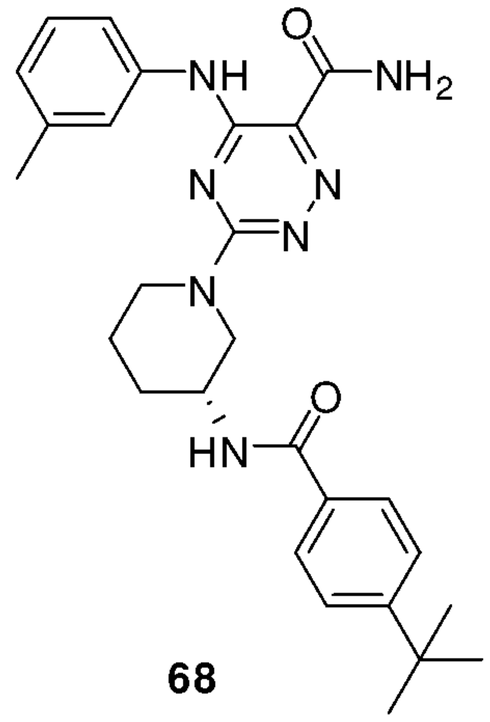


67

以與實例4中所描述類似之方式，使用對甲苯胺及4-第三丁基苯

甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(對甲苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**67**)。MS $C_{27}H_{33}N_7O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 488.2, $(M-H)^-$ 486.3。UV: λ=240, 248, 256, 322, 347 nm。

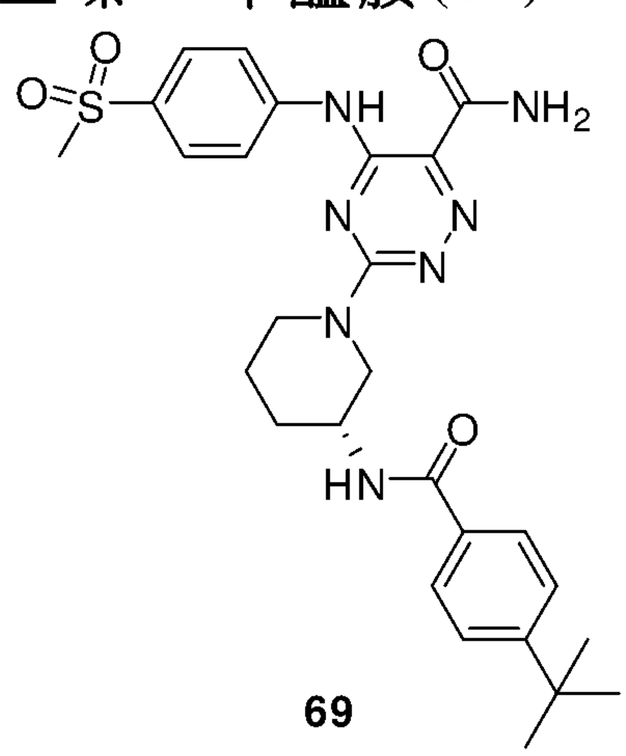
實例54：合成(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(間甲苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(68)



68

以與實例4中所描述類似之方式，使用間甲苯胺及4-第三丁基苯甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(間甲苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**68**)。MS $C_{27}H_{33}N_7O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 488.2, $(M-H)^-$ 486.3。UV: λ=258, 319, 347 nm。

實例55：合成(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(69)

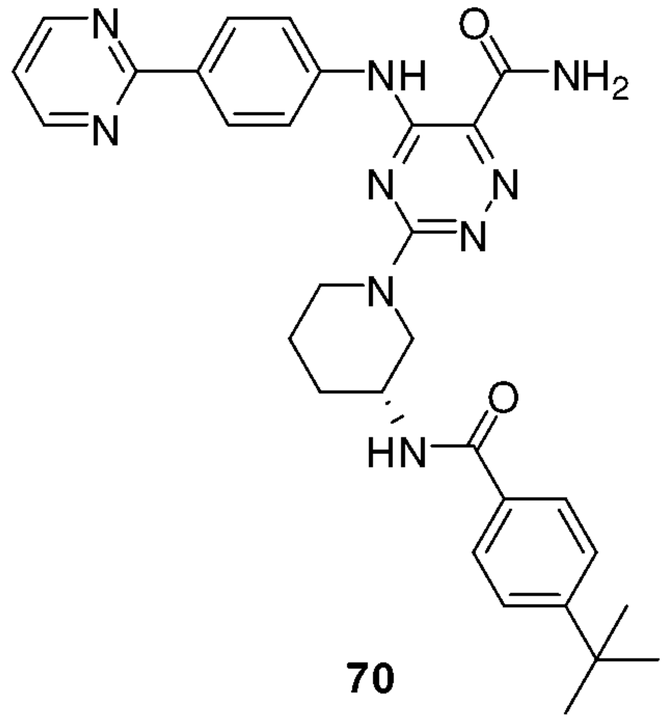


69

以與實例4中所描述類似之方式，使用4-甲基磺醯基苯胺及4-第

三丁基苯甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**69**)。MS $C_{27}H_{33}N_7O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 552.2, $(M-H)^-$ 550.3。UV: λ=283 nm。

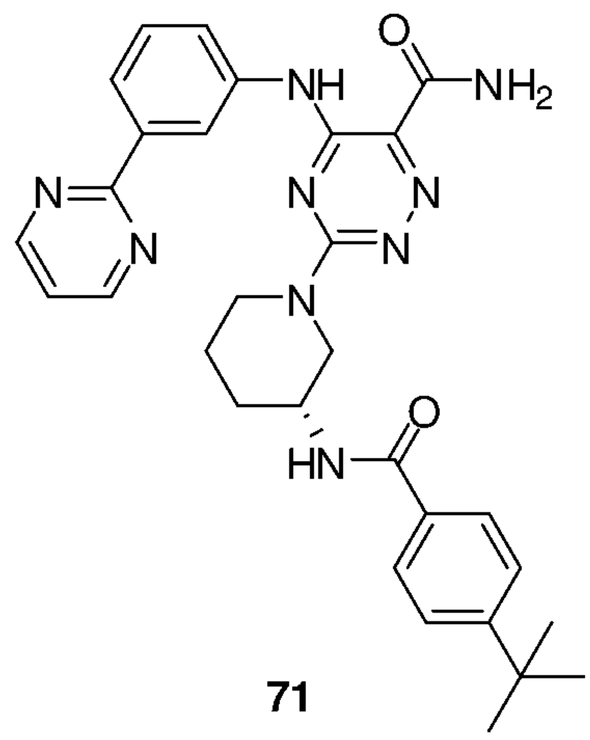
實例56：合成(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嘧啶-2-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(70)



70

以與實例4中所描述類似之方式，使用4-(嘧啶-2-基)苯胺及4-第三丁基苯甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嘧啶-2-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**70**)。MS $C_{30}H_{33}N_9O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 522.2, $(M-H)^-$ 550.3。UV: λ=260, 313 nm。

實例57：合成(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(3-(嘧啶-2-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(71)

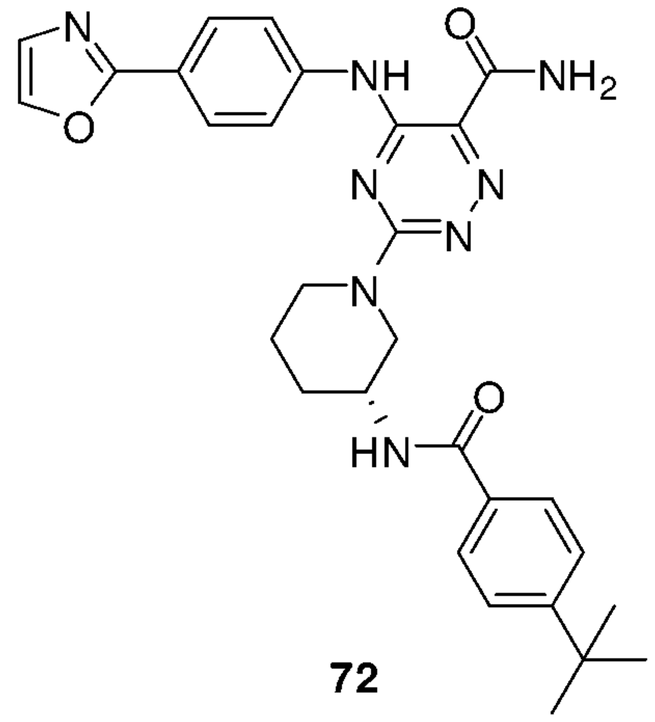


71

以與實例4中所描述類似之方式，使用3-(嘧啶-2-基)苯胺及4-第

三丁基苯甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(3-(嘧啶-2-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**71**)。MS $C_{30}H_{33}N_9O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 522.2, $(M-H)^-$ 550.3。UV: λ=259, 331, 334 nm。

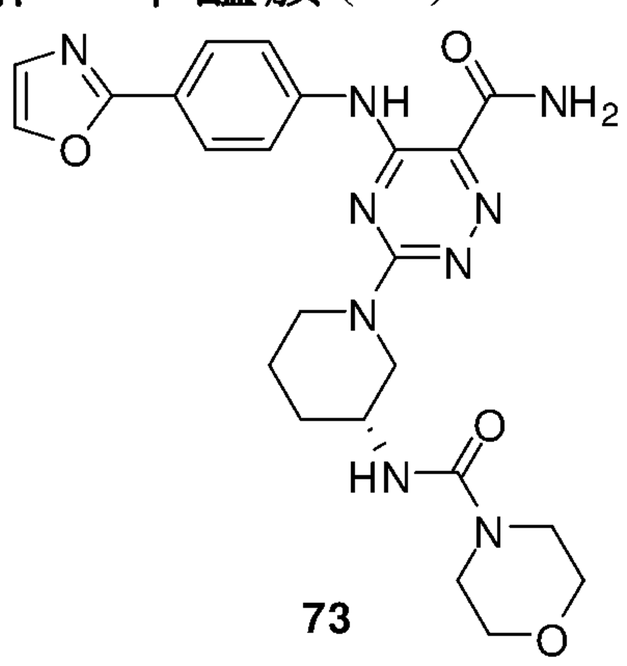
實例58：合成(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(噁唑-2-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(72)



72

以與實例4中所描述類似之方式，使用4-(噁唑-2-基)苯胺及4-第三丁基苯甲醯氯製備(R)-3-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(噁唑-2-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**72**)。MS $C_{29}H_{32}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 541.2, $(M-H)^-$ 539.3。UV: λ=311 nm。

實例59：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(噁唑-2-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺(73)

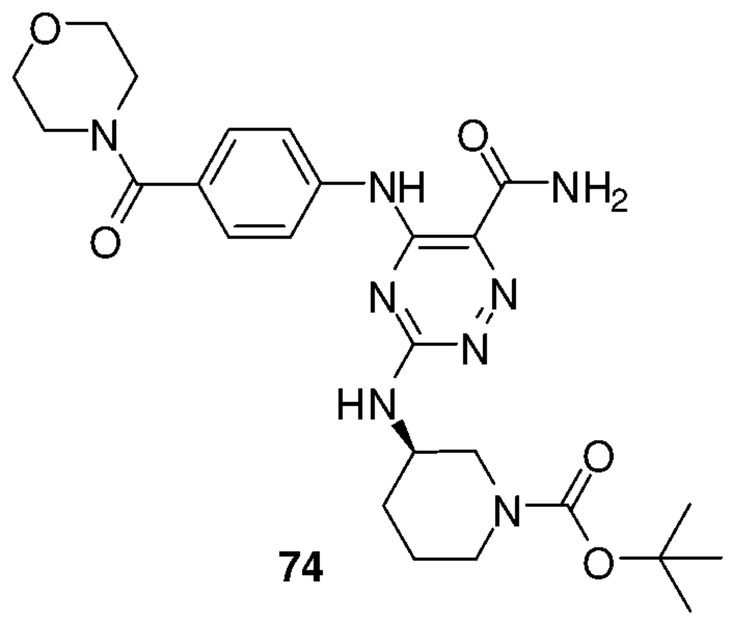


73

以與實例4中所描述類似之方式，使用4-(噁唑-2-基)苯胺及嗎啉-4-羰基氯製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(噁唑-2-基)苯基胺基)-1,2,4-

三嗪-3-基)哌啶-3-基)嗎啉-4-甲醯胺(**73**)。MS $C_{23}H_{27}N_9O_4$之實驗值 $(M+H)^+$ 494.2, $(M-H)^-$ 492.2。UV: λ=310 nm。

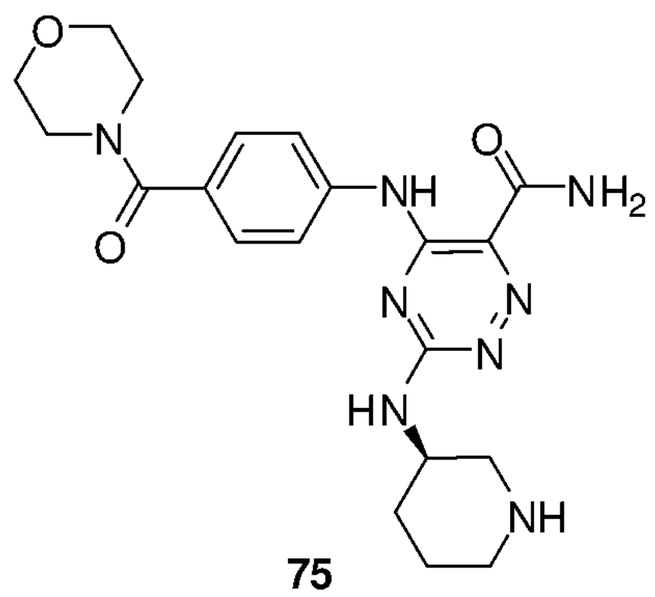
實例60：合成(R)-3-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(74)



74

向3-(甲基硫基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(170 mg，0.46 mmol)於NMP (20 mL)中之溶液添加mCPBA (77%濃度，310 mg，1.38 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，得到對應碸與亞碸之混合物。接著向混合物添加DIEA (0.40 mL，2.30 mmol)及(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(184 mg，0.92 mmol)。混合物在90℃下加熱90分鐘。混合物冷卻，用300 mL EtOAc稀釋，用1N NaOH及鹽水洗滌，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中0至6% MeOH，殘餘物進行急驟管柱層析，得到標題化合物(**74**) (210 mg，87%產率)。MS $C_{25}H_{34}N_8O_5$之實驗值 $(M+H)^+$ 527.2, $(M-H)^-$ 525.3。UV: λ=252, 267, 283 nm。

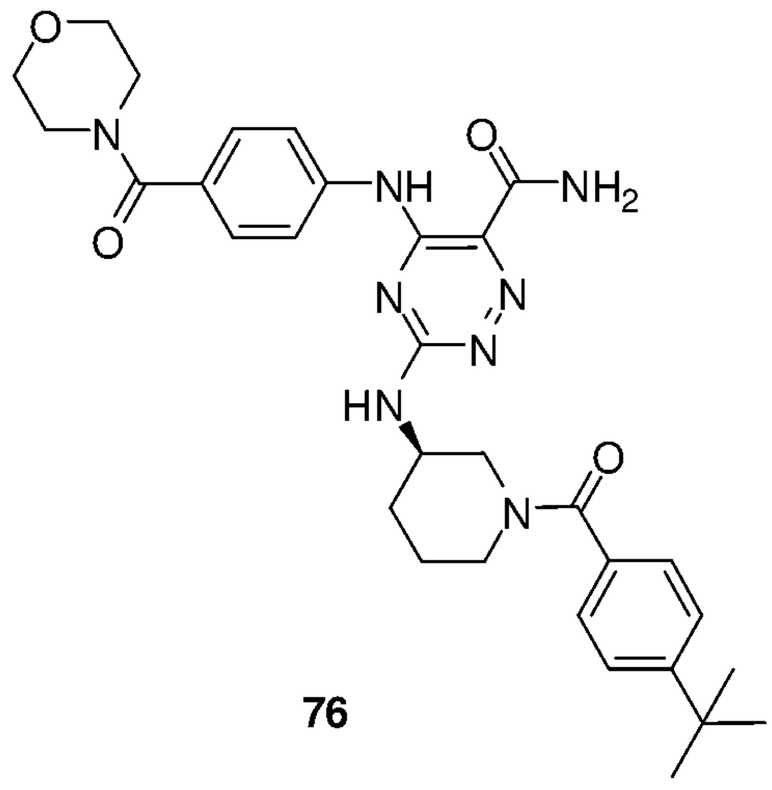
實例61：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(哌啶-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(75)



75

在室溫下將(R)-3-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**74**) (180 mg)用4N HCl之二噁烷溶液(30 mL)處理3小時。混合物真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(75)，產率定量。MS $C_{20}H_{26}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 427.1, $(M-H)^-$ 425.2。UV: λ=264, 283 nm。

實例62：合成(R)-3-(1-(4-第三丁基苯甲醯基)哌啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(76)

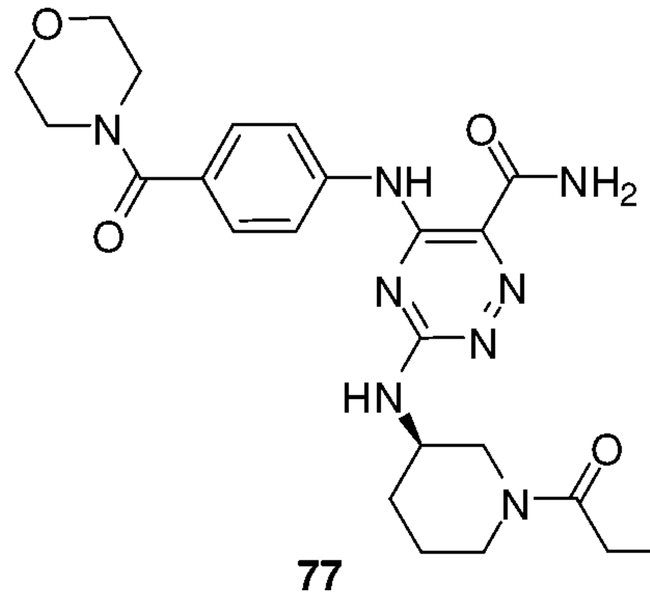


76

向(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(哌啶-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**75**)鹽酸鹽(60 mg，0.13 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加DIEA (90 μL，0.76 mmol)且接著添加4-第三丁基苯甲醯氯(39 mg，0.20 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘，用TFA (0.1 mL)淬滅，用2 mL水稀釋，且進行逆相製備型HPLC，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**76**)。MS $C_{31}H_{38}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 587.2, $(M-H)^-$ 585.2。

UV: λ=268, 287 nm。

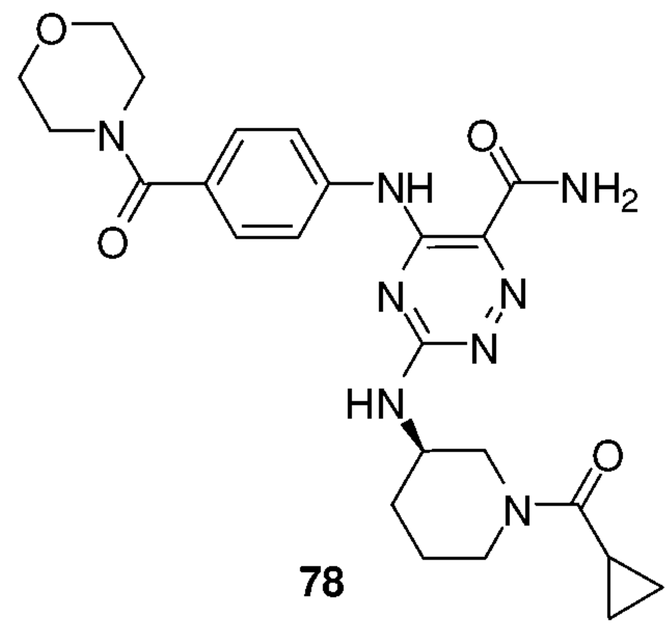
實例63：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(1-丙醯基哌啶-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(77)



77

以與實例62中所描述類似之方式，使用丙醯氯製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(1-丙醯基哌啶-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**77**)。MS $C_{23}H_{30}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 483.2, $(M-H)^-$ 481.3。UV: λ=243, 268, 279 nm。

實例64：合成(R)-3-(1-(環丙烷羰基)哌啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(78)

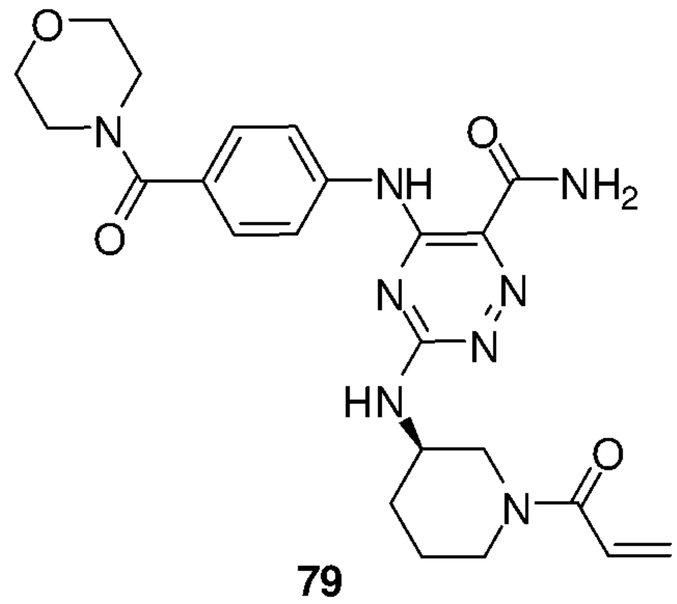


78

以與實例62中所描述類似之方式，使用環丙烷羰基氯製備(R)-3-(1-(環丙烷羰基)哌啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**78**)。MS $C_{24}H_{30}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 495.1, $(M-H)^-$ 493.2。UV: λ=269, 280 nm。

實例65：合成(R)-3-(1-丙烯醯基哌啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯

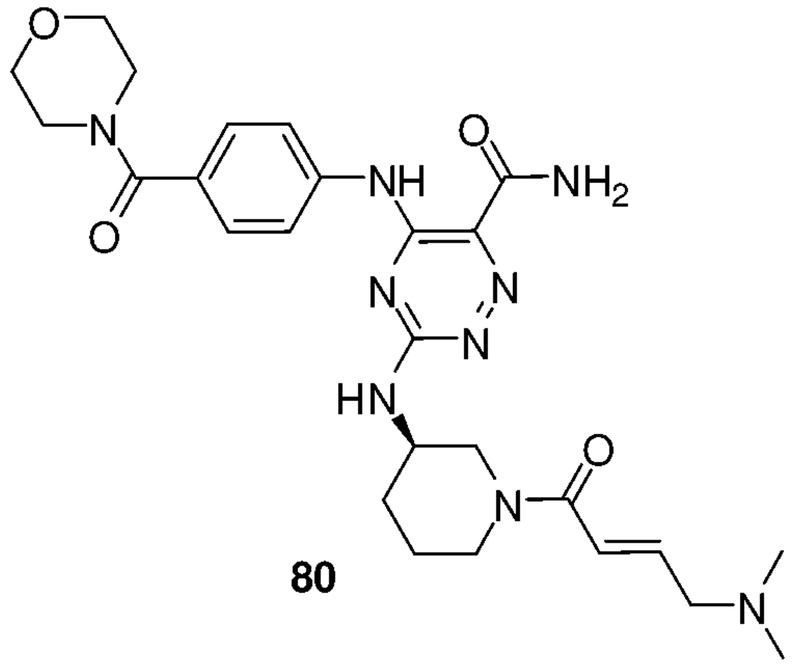
基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(79)



79

以與實例62中所描述類似之方式，使用丙烯醯氯製備(R)-3-(1-丙烯醯基哌啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**79**)。MS $C_{23}H_{28}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 481.1, $(M-H)^-$ 479.2。UV:斜坡樣，無明顯峰。

實例66：合成(R,E)-3-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(80)

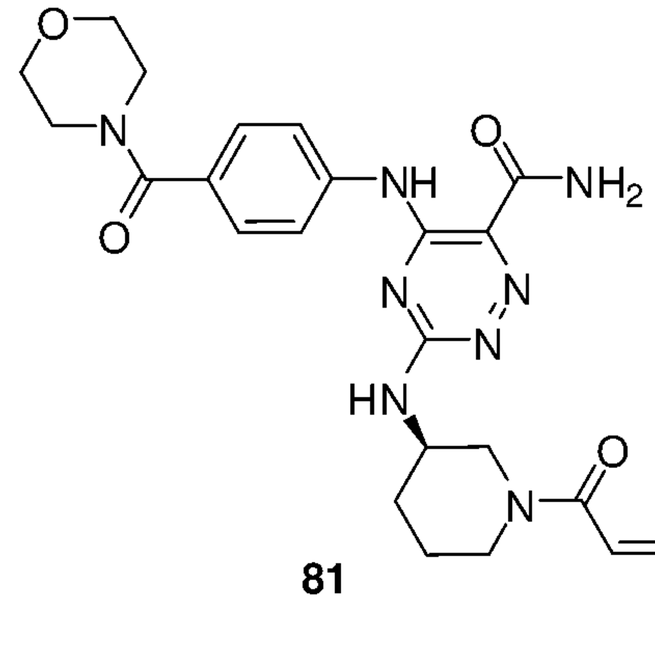


80

向(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(哌啶-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺鹽酸鹽(47 mg，0.10 mmol)於NMP (4 mL)中之溶液添加(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸(50 mg，0.30 mmol)、DIEA (180 μL，1.0 mmol)且接著添加PyBOP (104 mg，0.20 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用TFA (0.2 mL)淬滅，用2 mL水稀釋，且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**80**) (32 mg)。MS

$C_{26}H_{35}N_9O_4$之實驗值 $(M+H)^+$ 538.2, $(M-H)^-$ 536.3。UV: λ=246 nm。

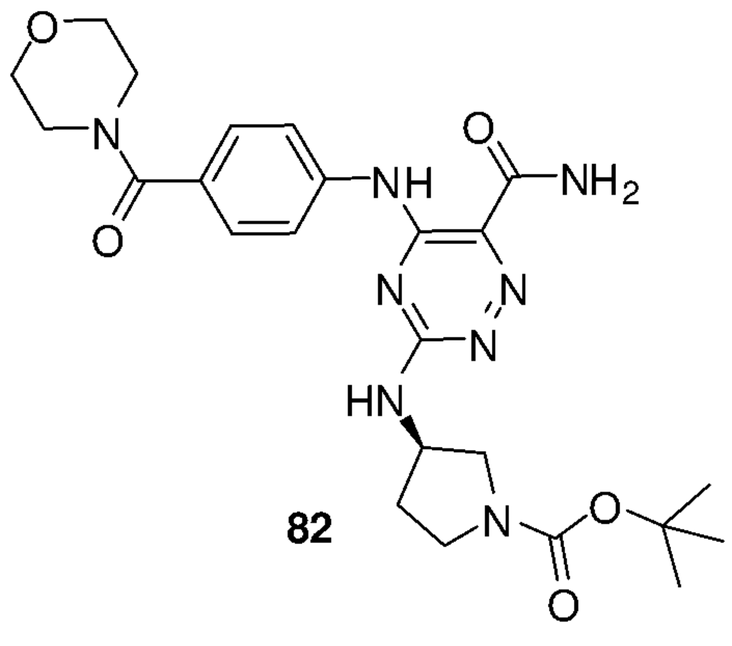
實例67：合成(R,E)-3-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(81)



81

以與實例66中所描述類似之方式，使用(E)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸製備(R,E)-3-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**81**)。MS $C_{28}H_{37}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 564.2, $(M-H)^-$ 562.3。UV: λ=247 nm。

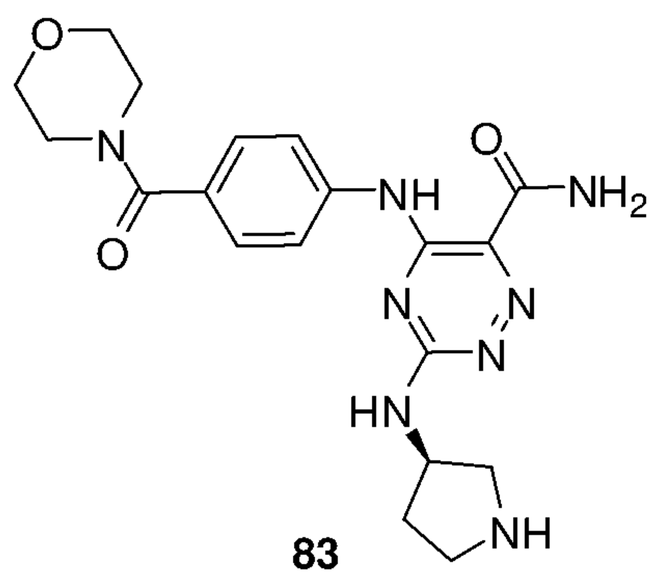
實例68：合成(R)-3-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(82)



82

以與實例60中所描述類似之方式，使用(R)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯製備(R)-3-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(**82**)。MS $C_{24}H_{32}N_8O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 513.2, $(M-H)^-$ 511.3。UV: λ=247, 265, 283 nm。

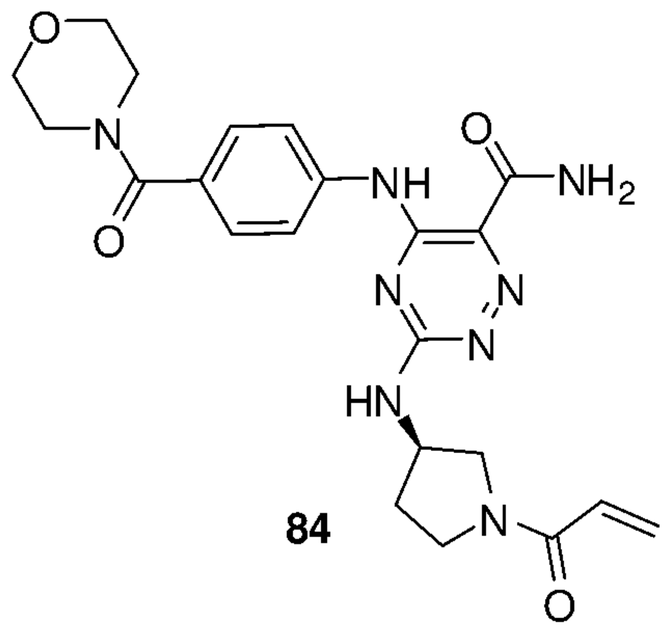
實例69：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(吡咯啶-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(83)



83

在室溫下將(R)-3-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(82) (160 mg)用4N HCl之二噁烷溶液(30 mL)處理3小時。混合物真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**83**)，產率定量。MS $C_{19}H_{24}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 413.1, $(M-H)^-$ 411.3。UV: λ=264, 283 nm。

實例70：合成(R)-3-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(84)

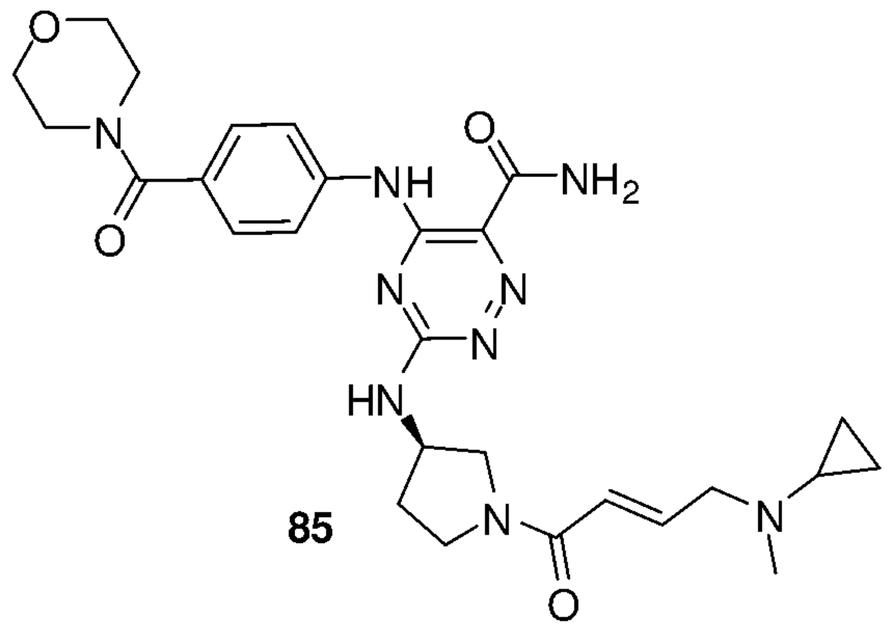


84

向(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(吡咯啶-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**83**)鹽酸鹽(60 mg，0.13 mmol)於NMP (4 mL)中之溶液添加DIEA (160 μL，0.90 mmol)且接著添加丙烯醯氯(25 μL，0.30 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用TFA (0.2 mL)淬滅，用2 mL水稀釋，且進行逆相製備型HPLC，得到呈鹽酸鹽形式之標題化合

物(**84**)。MS $C_{22}H_{26}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 467.1, $(M-H)^-$ 465.2。UV: λ=242 nm。

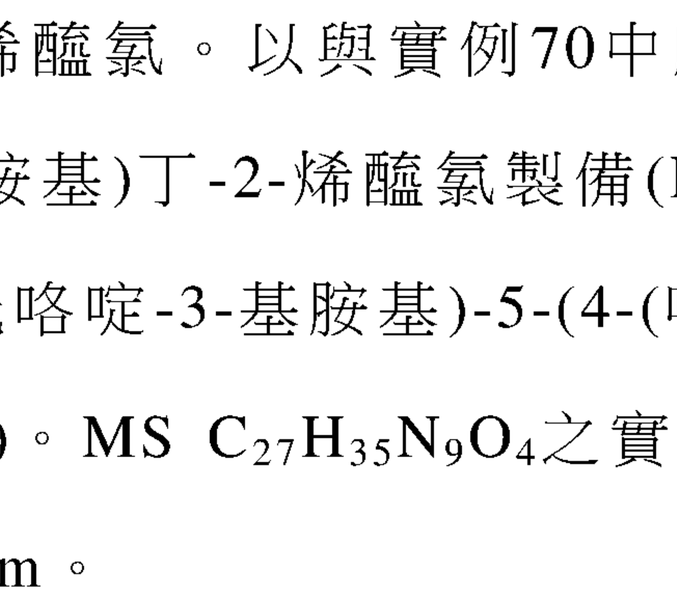
實例71：合成(R,E)-3-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(85)



85

向(E)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸(2.00 g，12.9 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液添加DMF (0.2 mL)及乙二醯氯(4.42 mL，51.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時且真空濃縮至乾，得到(E)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯氯。以與實例70中所描述類似之方式，使用(E)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯氯製備(R,E)-3-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)吡咯啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**85**)。MS $C_{27}H_{35}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 550.2, $(M-H)^-$ 548.3。UV: λ=248 nm。

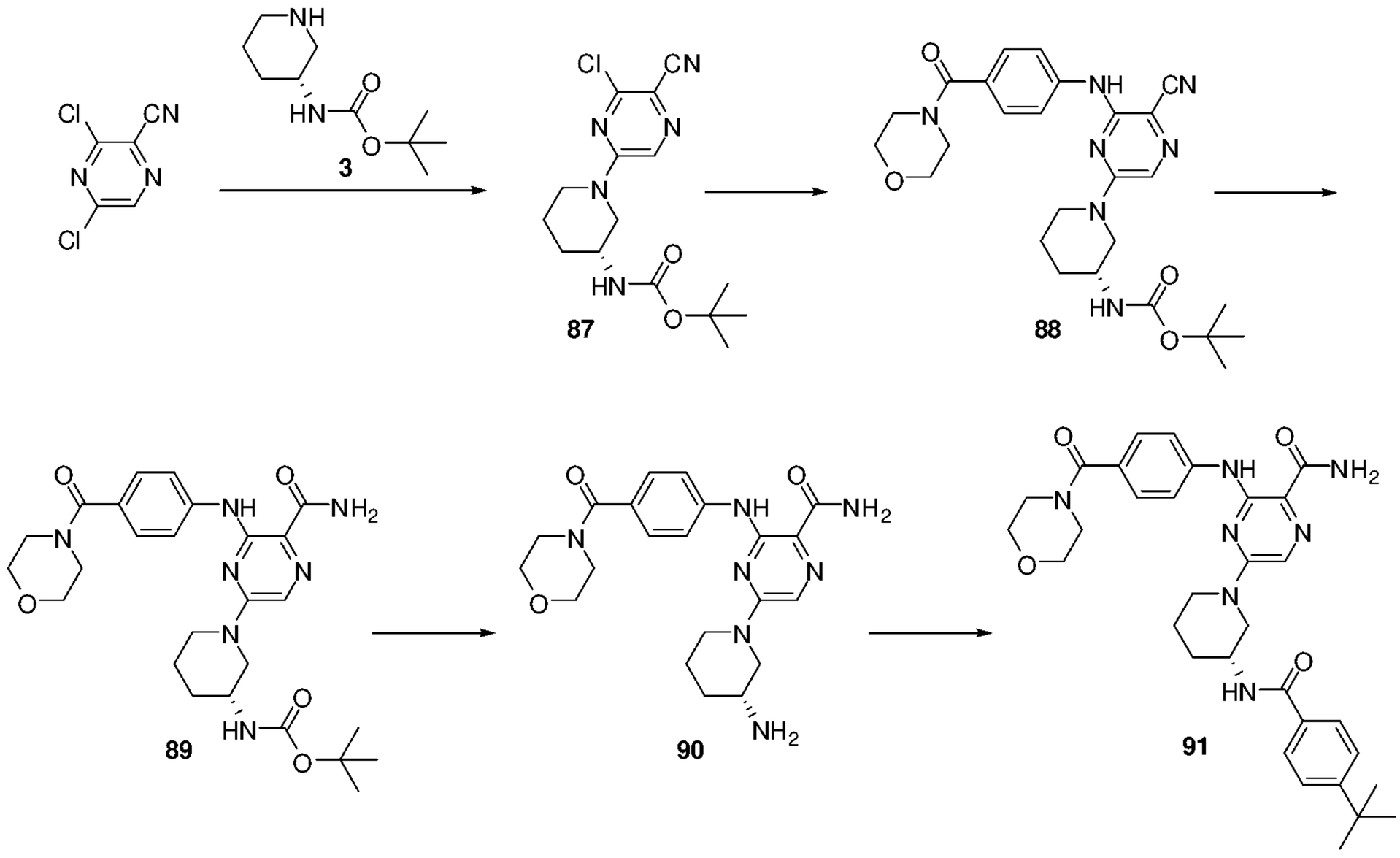
實例72：合成(R)-3-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(86)



86

以與實例70中所描述類似之方式，使用(R)-3-(甲基胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯製備(R)-3-(1-丙烯醯基吡咯啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**86**)。MS $C_{23}H_{28}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 481.1, $(M-H)^-$ 479.2。UV: λ=265 nm。

實例73：合成(R)-5-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(91)



以逐滴方式向3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(500 mg，2.87 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加(R)-(3-BOC-胺基)哌啶(690 mg，3.45 mmol)且接著添加DIEA (1.0 mL，5.74 mmol)。將混合物在室溫下攪拌90分鐘。混合物用EtOAc (200 mL)稀釋，用水洗滌2次，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中0至25% EtOAc，殘餘物進行急驟管柱層析，分離(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**87**) (940 mg，97%產率)。

將(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(400

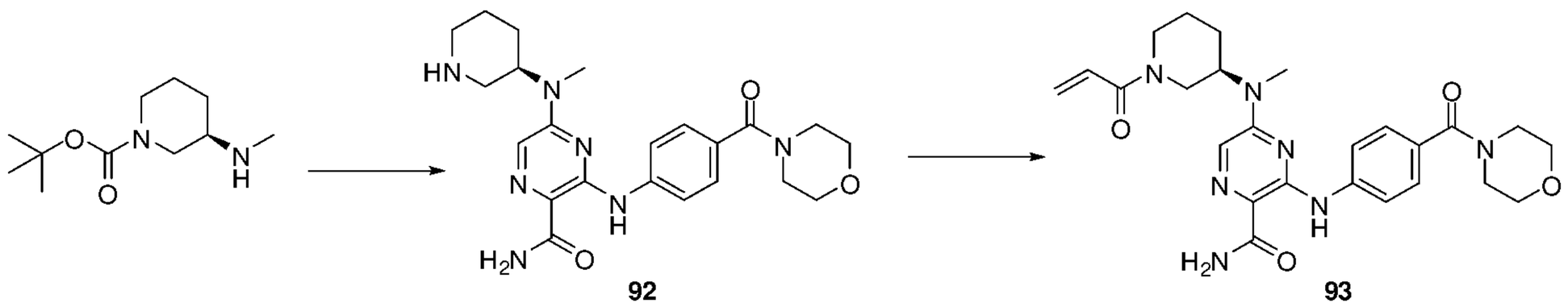
mg，1.19 mmol)、(4-胺基苯基)(嗎啉基)甲酮(490 mg，2.38 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (54 mg，0.24 mmol)、BINAP (150 mg，0.24 mmol)、細粉Cs_2CO_3 (1.55 g，4.76 mmol)於二噁烷(40 mL)中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。混合物在氮氣氛圍中在115℃下攪拌2.5小時。混合物冷卻，用100 mL EtOAc稀釋，經矽藻土過濾，且真空濃縮。使用DCM中0至65% EtOAc，殘餘物進行急驟管柱層析，得到(R)-1-(5-氰基-6-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**88**)(產率>85%)。

向(R)-1-(5-氰基-6-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**88**)於MeOH (15 mL)及DMSO (1.5 mL)中之溶液添加固體NaOH (200 mg)及30% H_2O_2 (1.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘，用乙腈(10 mL)稀釋，且10分鐘後用EtOAc (200 mL)稀釋。有機相用水洗滌2次，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中0至7% MeOH，殘餘物進行急驟管柱層析，分離(R)-1-(5-胺甲醯基-6-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(89) (產率>95%)。將(R)-1-(5-胺甲醯基-6-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(89)用4N HCl之二噁烷溶液(30 mL)處理40分鐘。混合物真空濃縮至乾，得到(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽(**90**)。

向(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽(**90**) (120 mg，0.27 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加DIEA (190 μL，1.08 mmol)且接著添加4-第三丁基苯甲醯氯(106 mg，0.54 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用100 mL EtOAc稀釋，

用水洗滌2次，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中0至5% MeOH，殘餘物進行急驟管柱層析，分離標題化合物(**91**) (產率114 mg)。MS $C_{32}H_{39}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 586.2, $(M-H)^-$ 584.3。UV: λ=259, 276, 286, 314, 344, 369 nm。

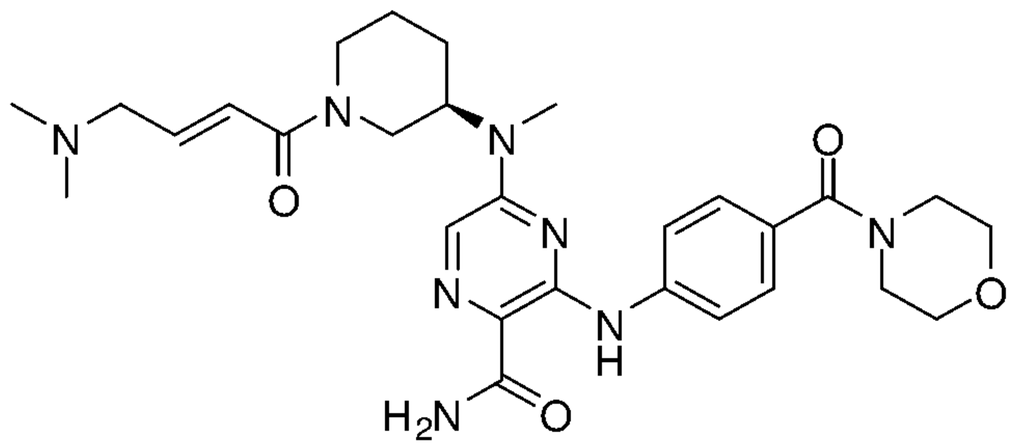
實例74：合成(R)-5-((1-丙烯醯基哌啶-3-基)(甲基)胺基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(93)



以與實例73中所描述類似之方式，使用(R)-3-(甲基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯製備(R)-5-(甲基(哌啶-3-基)胺基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽(**92**)。

向(R)-5-(甲基(哌啶-3-基)胺基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽(92) (40 mg，0.084 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加DIEA (150 μL，0.84 mmol)且接著添加丙烯醯氯(23 mg，0.25 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用TFA (0.2 mL)淬滅，用2 mL水稀釋，且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**93**) (25 mg)。MS $C_{25}H_{31}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 494.1, $(M-H)^-$ 492.3。UV: λ=275, 280, 313, 343, 369 nm。

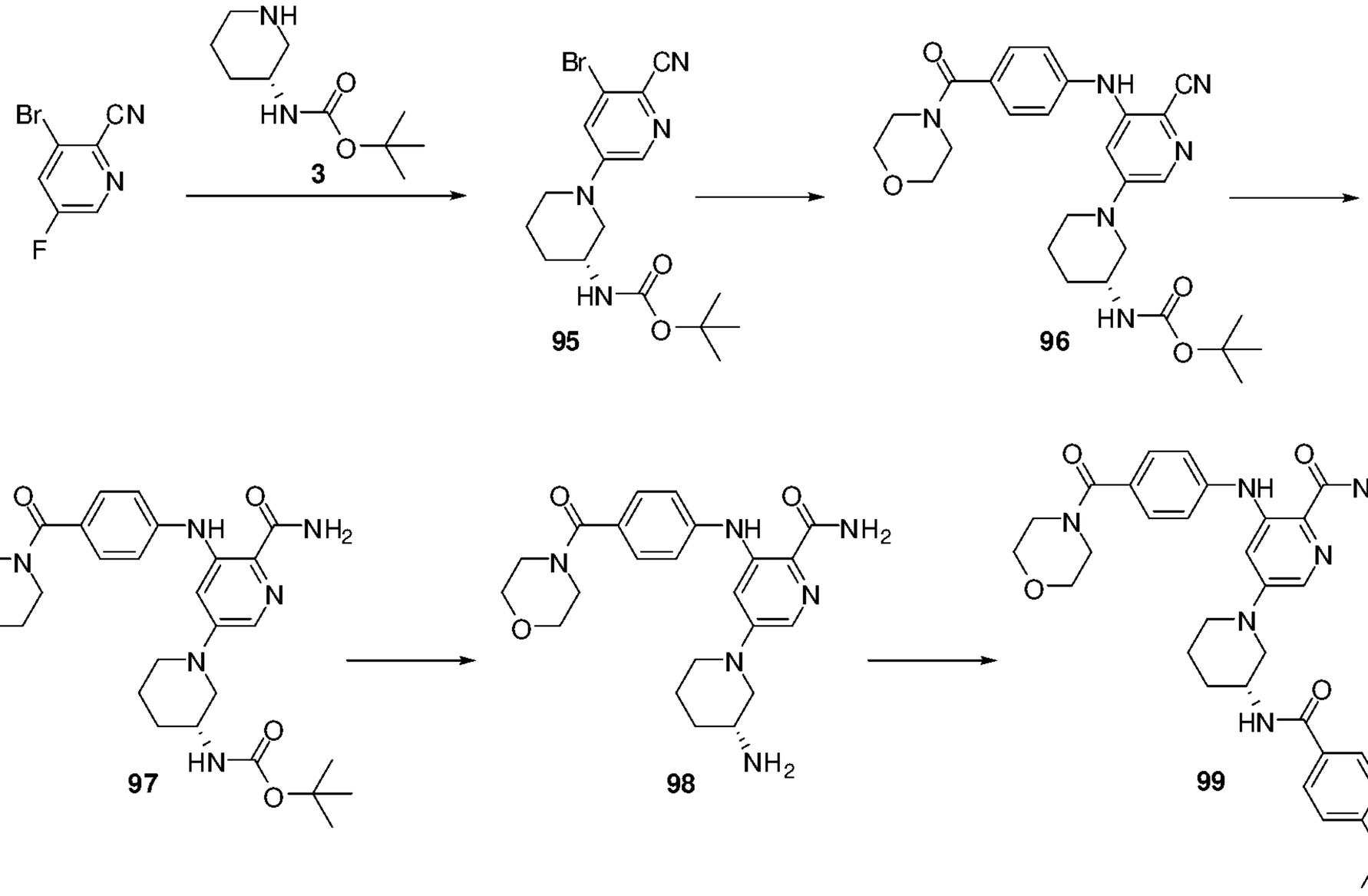
實例75：合成(R,E)-5-((1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基)(甲基)胺基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(94)



94

向(R)-5-(甲基(哌啶-3-基)胺基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽(**92**) (40 mg，0.084 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸(42 mg，0.25 mmol)、DIEA (150 μL，0.84 mmol)且接著添加PyBOP (88 mg，0.17 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用TFA (0.2 mL)淬滅，用2 mL水稀釋，且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**94**) (29 mg)。MS $C_{28}H_{38}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 551.3, $(M-H)^-$ 549.3。UV: λ=274, 281, 313, 344, 369 nm。

實例76：合成(R)-5-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡啶甲醯胺(99)



95 **96** **97** **98** **99**

以逐滴方式向3-溴-5-氟吡啶甲腈(660 mg，3.28 mmol)於NMP (20

mL)中之溶液添加(R)-(3-BOC-胺基)哌啶(1.31 g，6.56 mmol)且接著添加DIEA (2.28 mL，13.12 mmol)。將混合物在100℃下攪拌90分鐘。混合物用EtOAc (300 mL)稀釋，用水洗滌2次，乾燥，且真空濃縮。使用己烷中10%至50% EtOAc，殘餘物進行急驟管柱層析，分離(R)-1-(5-溴-6-氰基吡啶-3-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(95) (1.30 g，定量產率)。

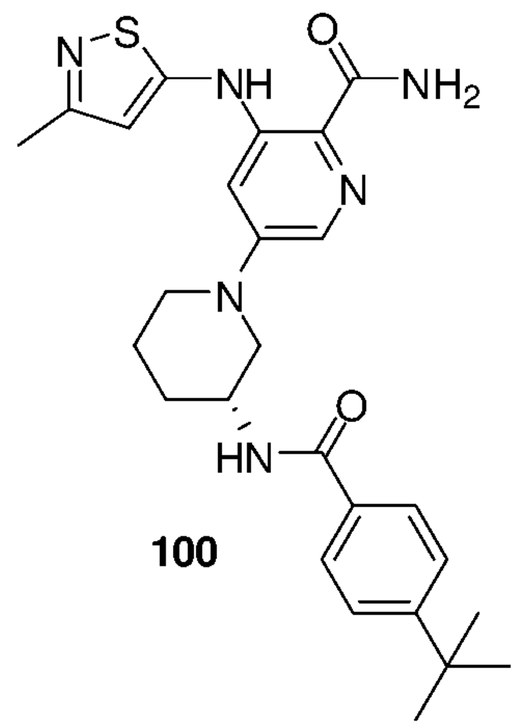
將(R)-1-(5-溴-6-氰基吡啶-3-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**95**) (300 mg，0.78 mmol)、(4-胺基苯基)(嗎啉基)甲酮(322 mg，1.56 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (73 mg，0.08 mmol)、XantPhos (93 mg，0.16 mmol)、細粉Cs_2CO_3 (765 mg，2.34 mmol)於二噁烷(50 mL)中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。混合物在氮氣氛圍中在115℃下攪拌2小時。混合物冷卻，用200 mL EtOAc稀釋，經矽藻土過濾，且真空濃縮。使用DCM中20%至100% EtOAc，殘餘物進行急驟管柱層析，分離(R)-1-(6-氰基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡啶-3-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**96**) (產率>80%)。

向(R)-1-(6-氰基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡啶-3-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**96**)於MeOH (15 mL)及DMSO (1.5 mL)中之溶液添加固體NaOH (100 mg)及30% H_2O_2 (1.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘，用乙腈(5 mL)稀釋，且10分鐘後用EtOAc (200 mL)稀釋。有機相用水洗滌2次，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中0至5% MeOH，殘餘物進行急驟管柱層析，得到(R)-1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡啶-3-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**97**) (產率>90%)。將(R)-1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡啶-3-基)

哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**97**)用4N HCl之二噁烷溶液(30 mL)處理30分鐘。混合物真空濃縮至乾，得到(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡啶甲醯胺鹽酸鹽(**98**)。

向(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡啶甲醯胺鹽酸鹽(**98**) (99 mg，0.50 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液添加DIEA (230 μL，1.32 mmol)且接著添加4-第三丁基苯甲醯氯(106 mg，0.54 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，用100 mL EtOAc稀釋，用水洗滌2次，乾燥，且真空濃縮。使用DCM中0至5% MeOH，殘餘物進行急驟管柱層析，分離標題化合物(**99**)。MS $C_{33}H_{40}N_6O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 585.2, $(M-H)^-$ 583.3。UV: λ=263, 310 nm。

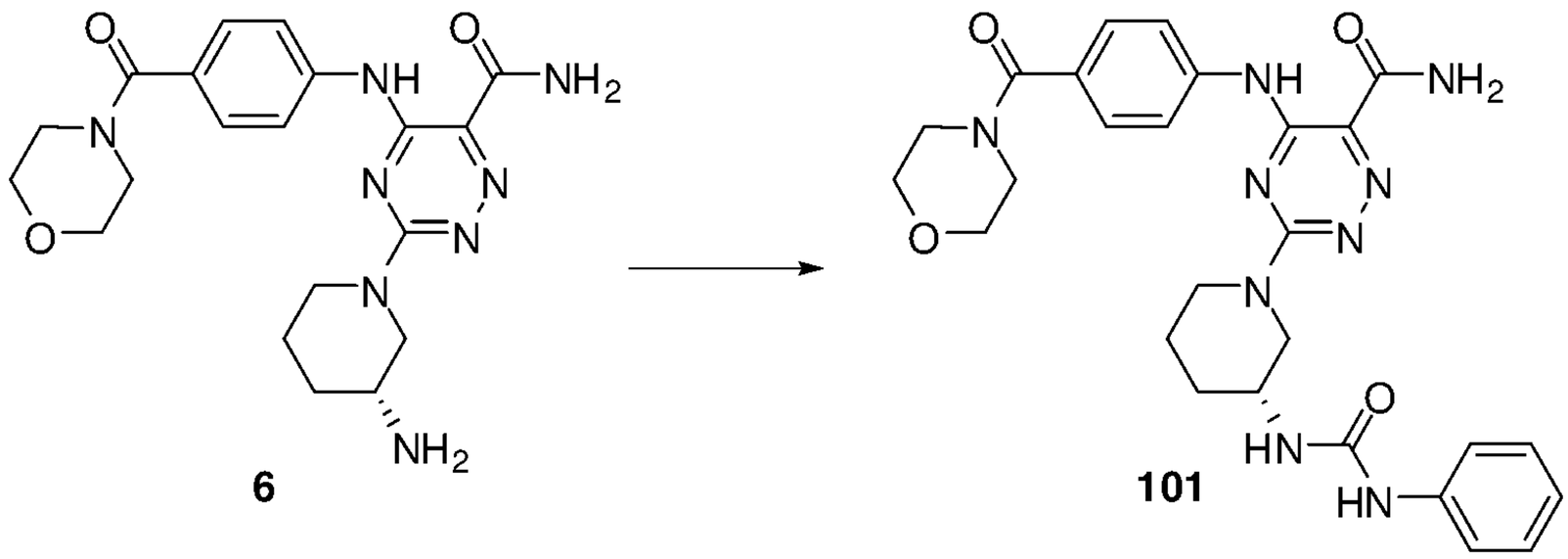
實例77：合成(R)-5-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡啶甲醯胺(100)



100

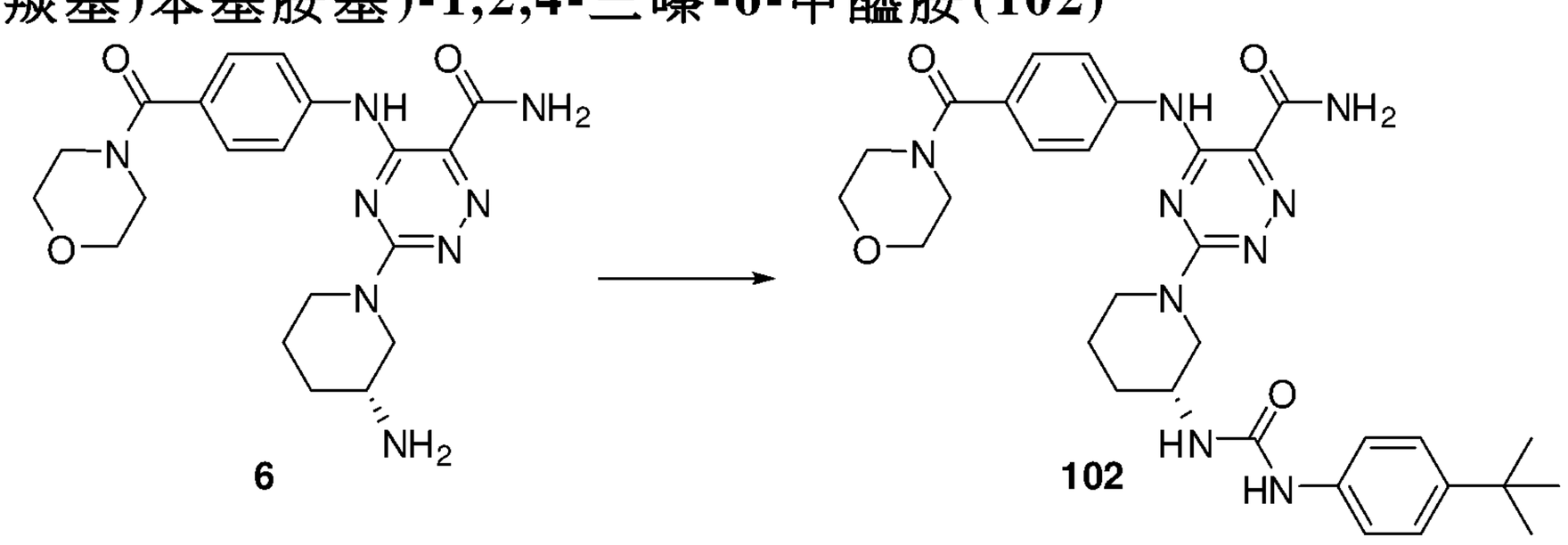
以與實例76中所描述類似之方式，使用3-甲基異噻唑-5-胺製備(R)-5-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡啶甲醯胺(**100**)。MS $C_{26}H_{32}N_6O_2S$之實驗值$(M+H)^+$ 493.1, $(M-H)^-$ 491.3。UV: λ=307 nm。

實例78：合成((R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(3-苯基脲基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(101)



向6 (50 mg，0.11 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加DIEA (96 μL，0.55 mmol)且接著添加異氰酸苯酯(26 mg，0.22 mmol)，將混合物在室溫下攪拌50分鐘且用TFA (0.2 mL)處理。混合物進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**101**) (36 mg)。MS $C_{27}H_{31}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 546.2, $(M-H)^-$ 544.3。UV: λ=240, 257, 276 nm。

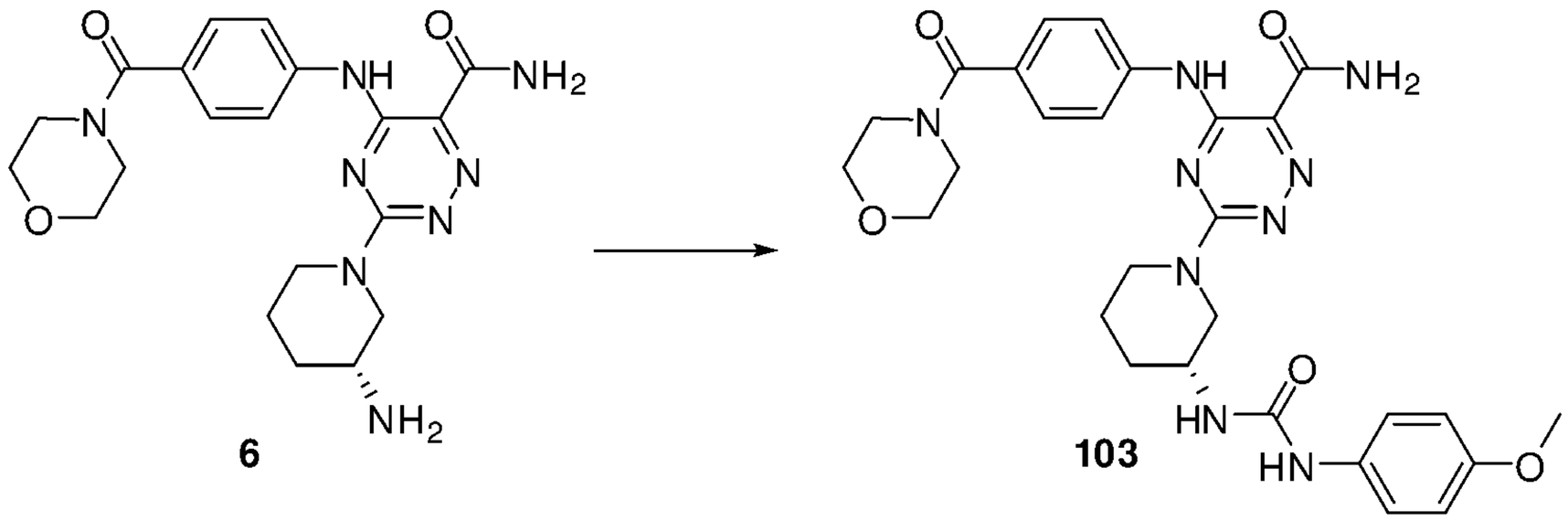
實例79：合成(R)-3-(3-(3-(4-第三丁基苯基)脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(102)



向**6** (50 mg，0.11 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加DIEA (96 μL，0.55 mmol)且接著添加異氰酸4-第三丁酯苯酯(39 mg，0.22 mmol)，將混合物在室溫下攪拌1小時且用TFA (0.2 mL)處理。混合物進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**102**) (73 mg)。MS $C_{31}H_{39}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 602.2, $(M-H)^-$ 600.4。UV: λ=243, 260, 278 nm。

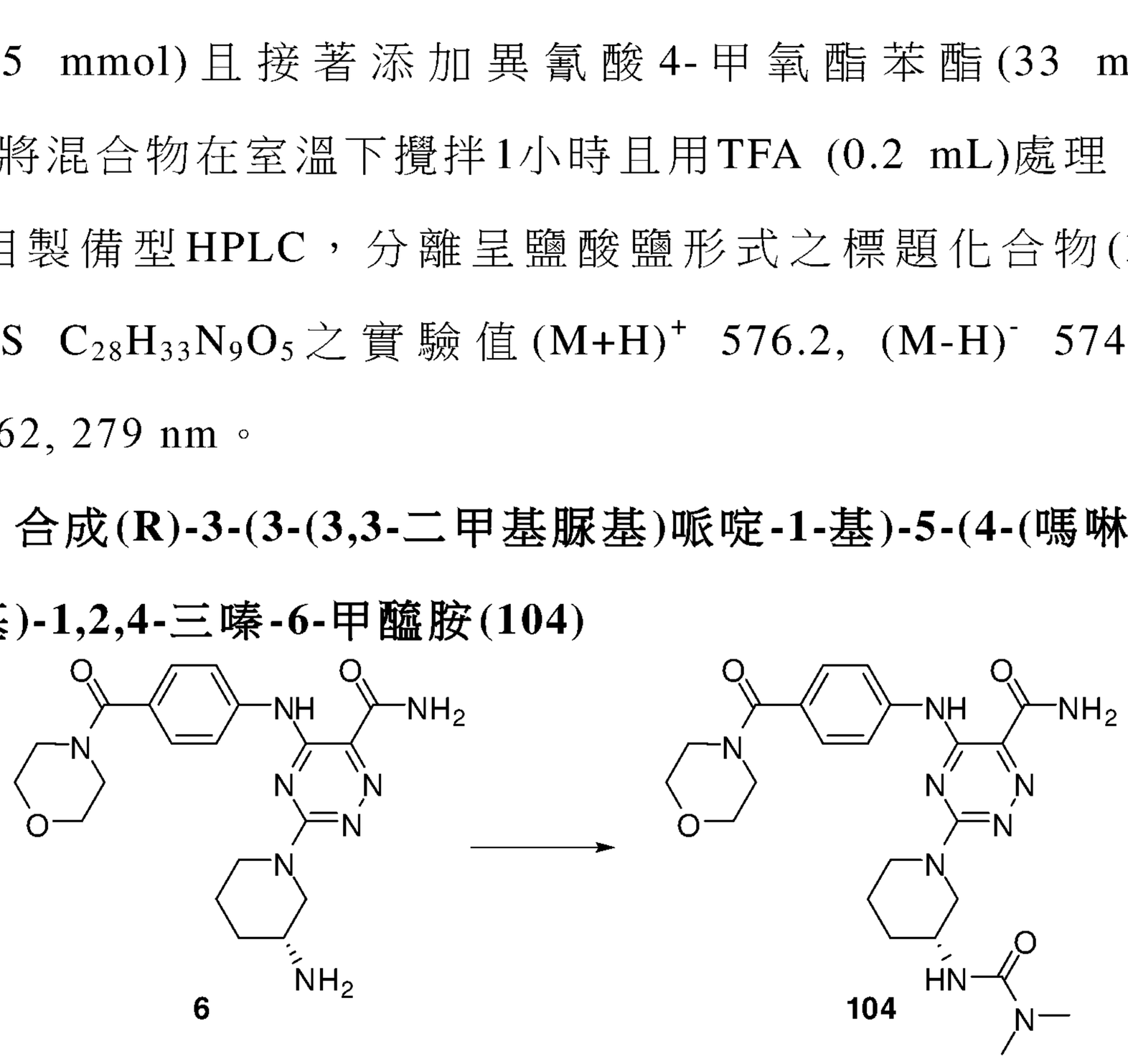
實例80：合成(R)-3-(3-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-

4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(103)



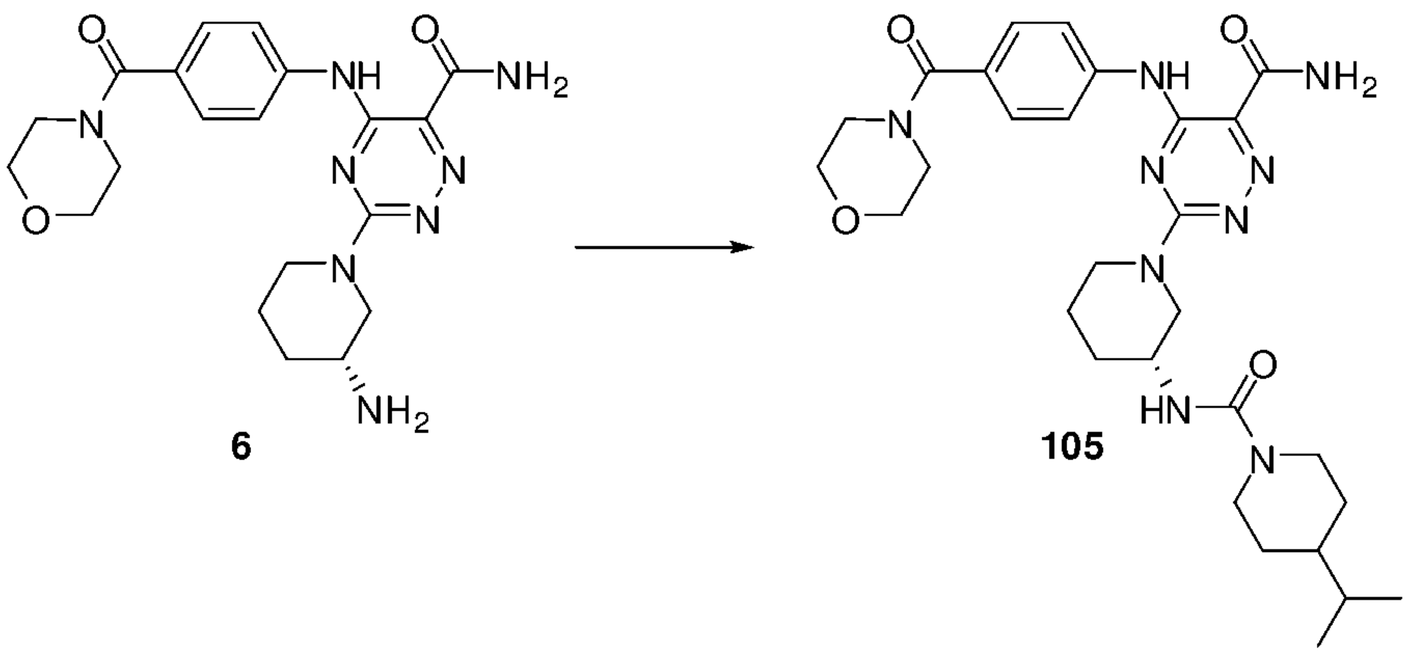
向**6** (50 mg，0.11 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加DIEA (96 μL，0.55 mmol)且接著添加異氰酸4-甲氧酯苯酯(33 mg，0.22 mmol)，將混合物在室溫下攪拌1小時且用TFA (0.2 mL)處理。混合物進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**103**) (75 mg)。MS $C_{28}H_{33}N_9O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 576.2, $(M-H)^-$ 574,2。UV: λ=244, 262, 279 nm。

實例81：合成(R)-3-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(104)



以與實例4中所描述類似之方式，使用二甲基胺甲醯氯製備(R)-3-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**104**)。MS $C_{23}H_{31}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 498.2, $(M-H)^-$ 496.3。UV: λ=273 nm。

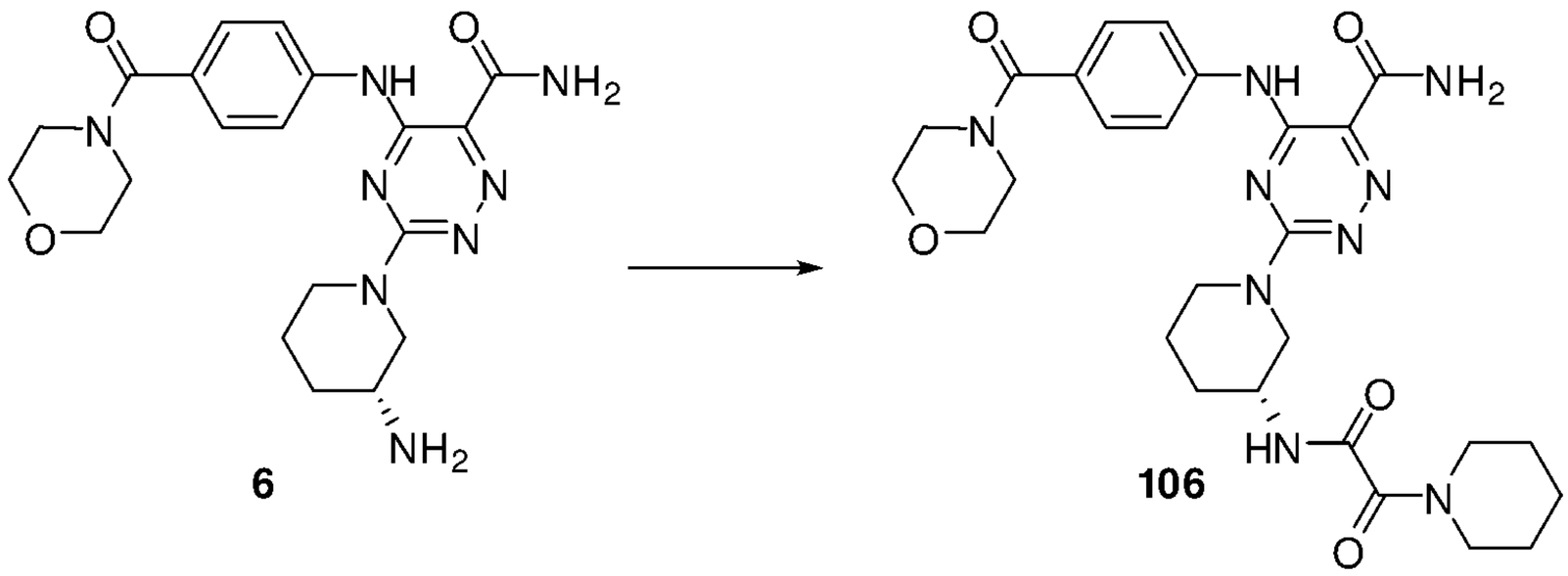
實例82：合成(R)-3-(3-(4-異丙基哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(105)



三光氣(62 mg，0.21 mmol)溶解於5 mL無水二氯甲烷中且在冰浴中攪拌。以逐滴方式向其中添加4-異丙基哌啶(81 μL，0.55 mmol)於5 mL含DIEA之二氯甲烷(190 μL，1.1 mmol)中之溶液。混合物攪拌隔夜。其用50 mL EtOAc稀釋，經短矽藻土塞過濾。塞用EtOAc清洗三次。濾液真空濃縮至乾。

向**6**鹽酸鹽(50 mg，0.11 mmol)於NMP (4 mL)中之溶液添加DIEA (191 μL，1.1 mmol)且接著添加如上製備之粗4-異丙基哌啶羰基氯。將混合物在室溫下攪拌2.5小時，用TFA (0.3 mL)淬滅且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**105**) (33 mg)。MS $C_{29}H_{41}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 580.3, $(M-H)^-$ 578.3。UV: λ=278 nm。

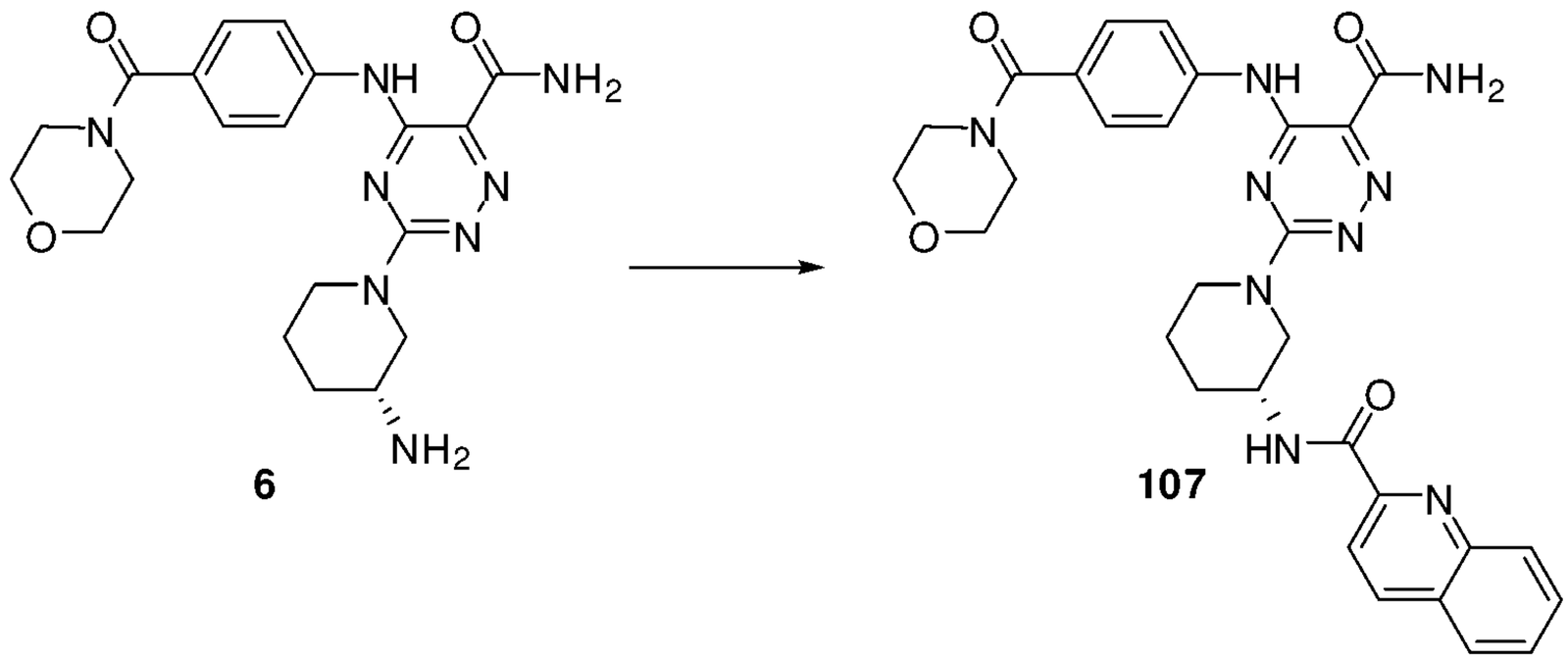
實例83：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(2-側氧基-2-(哌啶-1-基)乙醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(106)



向**6**鹽酸鹽(60 mg，0.13 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加DIEA (180 μL，1.04 mmol)且接著添加氯乙醛酸乙酯(43 μL，0.39 mmol)。

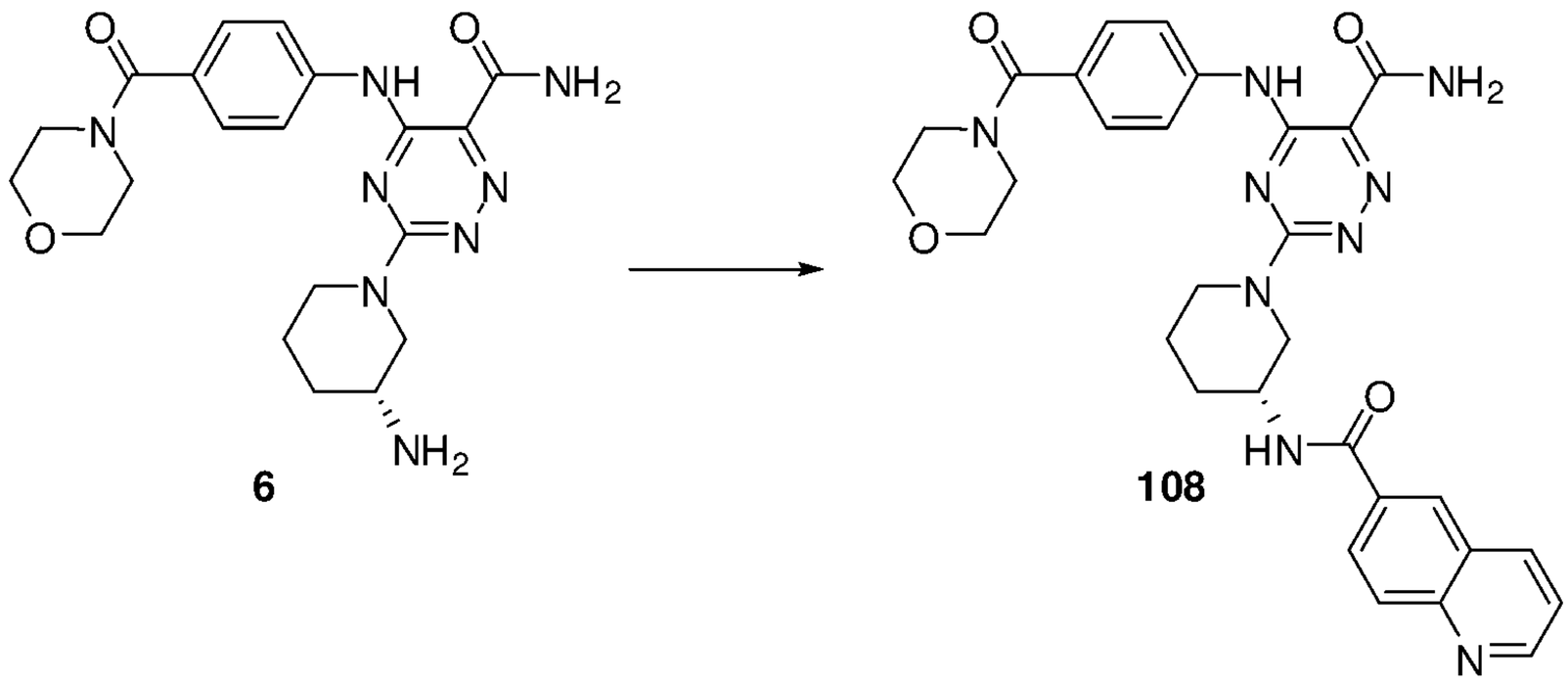
將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用EtOAc稀釋，用飽和氯化銨水溶液及水洗滌，真空濃縮至乾。其溶解於20 mL THF中，向其中添加2 mL水及氫氧化鋰水合物(100 mg，2.38 mmol)。將混合物攪拌2小時，酸化，真空濃縮且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-2-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基胺基)-2-側氧基乙酸。其溶解於3 mL DMF中。向其中添加哌啶(130 μL，1.30 mmol)且接著添加PyBOP (200 mg，0.39 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3.5小時，用TFA (0.3 mL)淬滅且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(**106**) (16 mg)。MS $C_{27}H_{35}N_9O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 566.3, $(M-H)^-$ 564.3。UV: λ=276 nm。

實例84：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-2-甲醯胺(107)



以與實例10中所描述類似之方式，使用喹啉甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-2-甲醯胺(**107**)。MS $C_{30}H_{31}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 582.2, $(M-H)^-$ 580.3。UV: λ=238, 255, 279 nm。

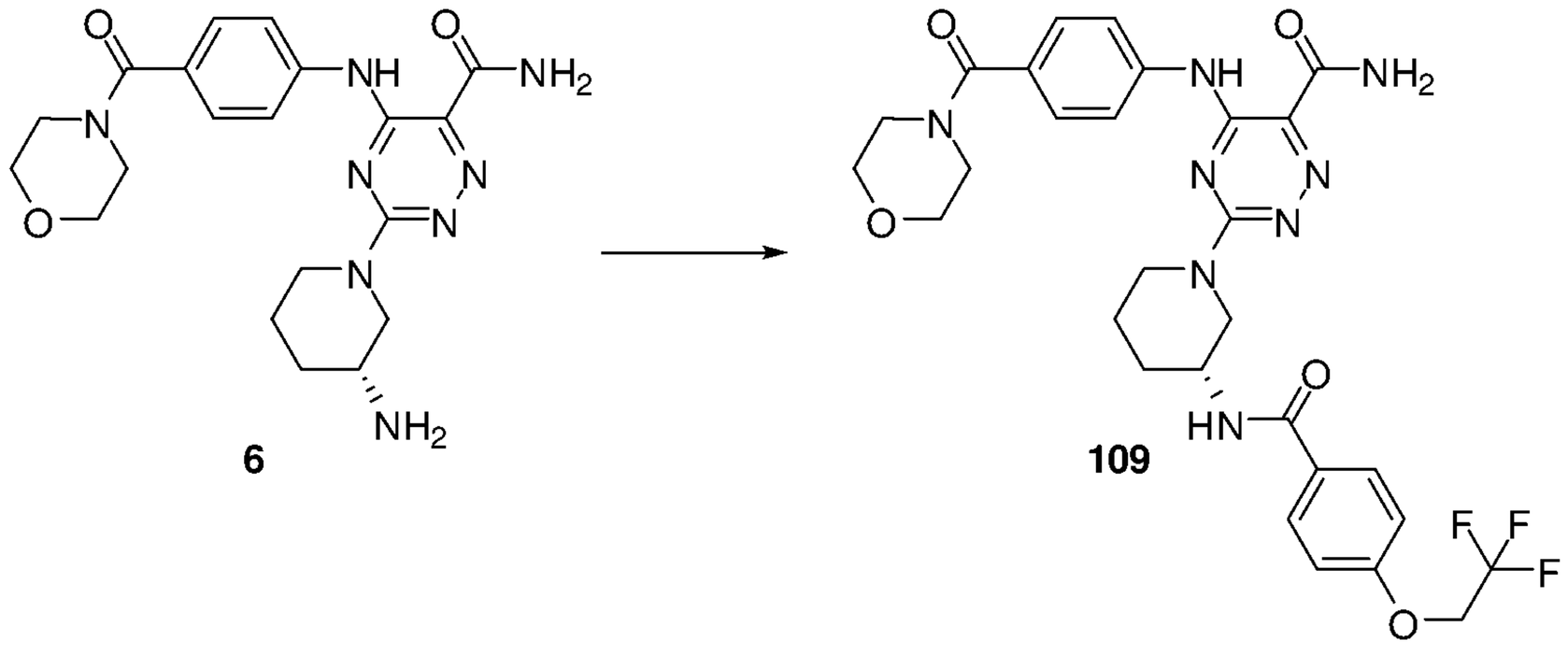
實例85：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-6-甲醯胺(108)



6 108

以與實例10中所描述類似之方式，使用喹啉-6-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-6-甲醯胺(**108**)。MS $C_{30}H_{31}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 582.2, $(M-H)^-$ 580.3。UV: λ=237, 255, 275 nm。

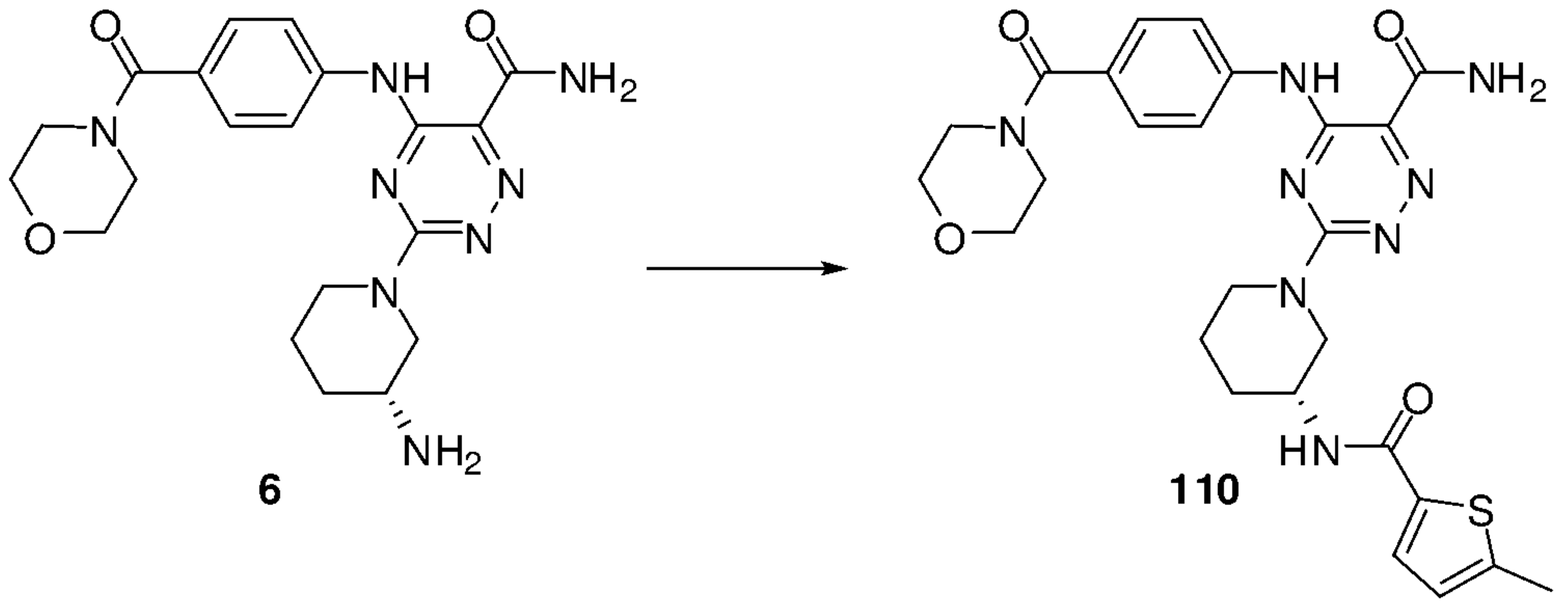
實例86：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(109)



6 109

以與實例10中所描述類似之方式，使用4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**109**)。MS $C_{29}H_{31}F_3N_8O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 629.2, $(M-H)^-$ 627.3。UV: λ=270 nm。

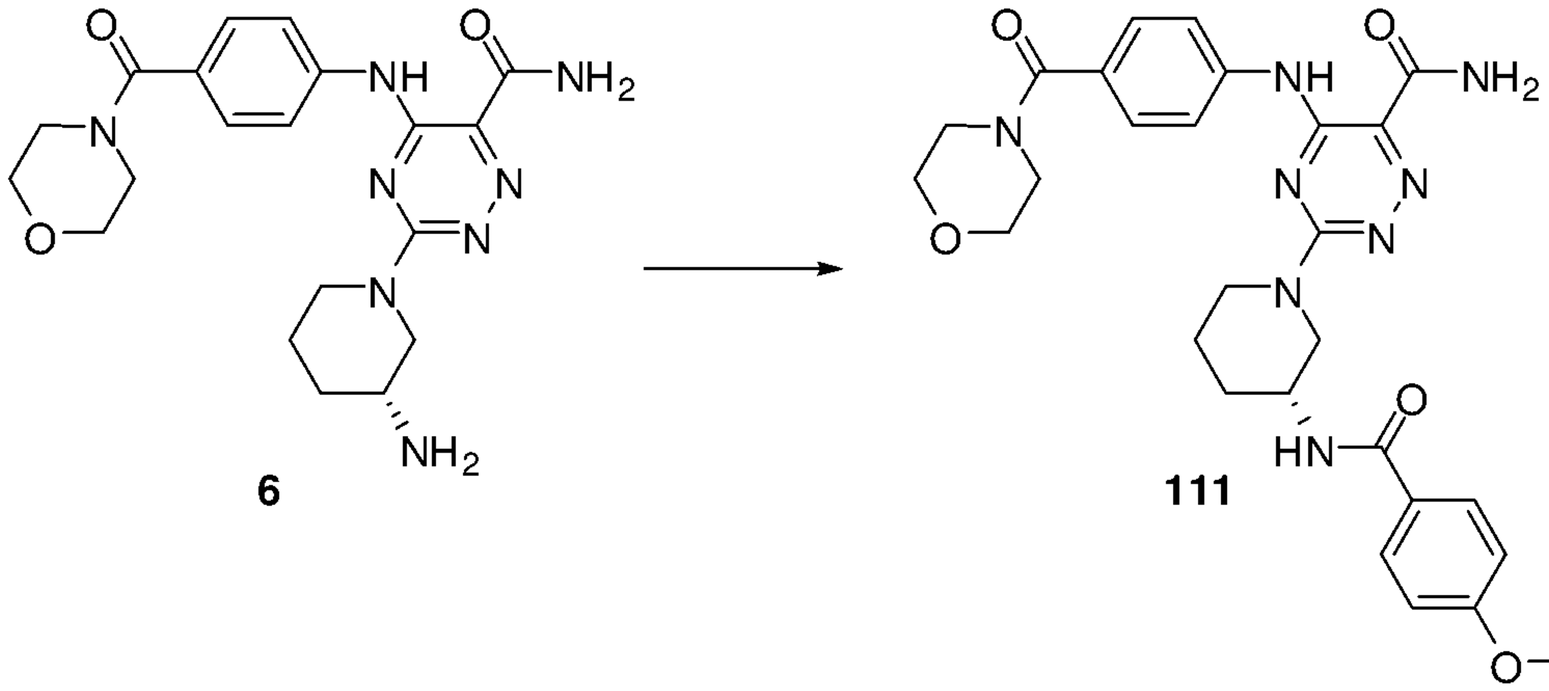
實例87：合成(R)-3-(3-(5-甲基噻吩-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(110)



6 110

以與實例10中所描述類似之方式，使用5-甲基噻吩-2-甲酸製備(R)-3-(3-(5-甲基噻吩-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**110**)。MS $C_{26}H_{30}N_8O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 551.2, $(M-H)^-$ 549.2。UV: λ=278 nm。

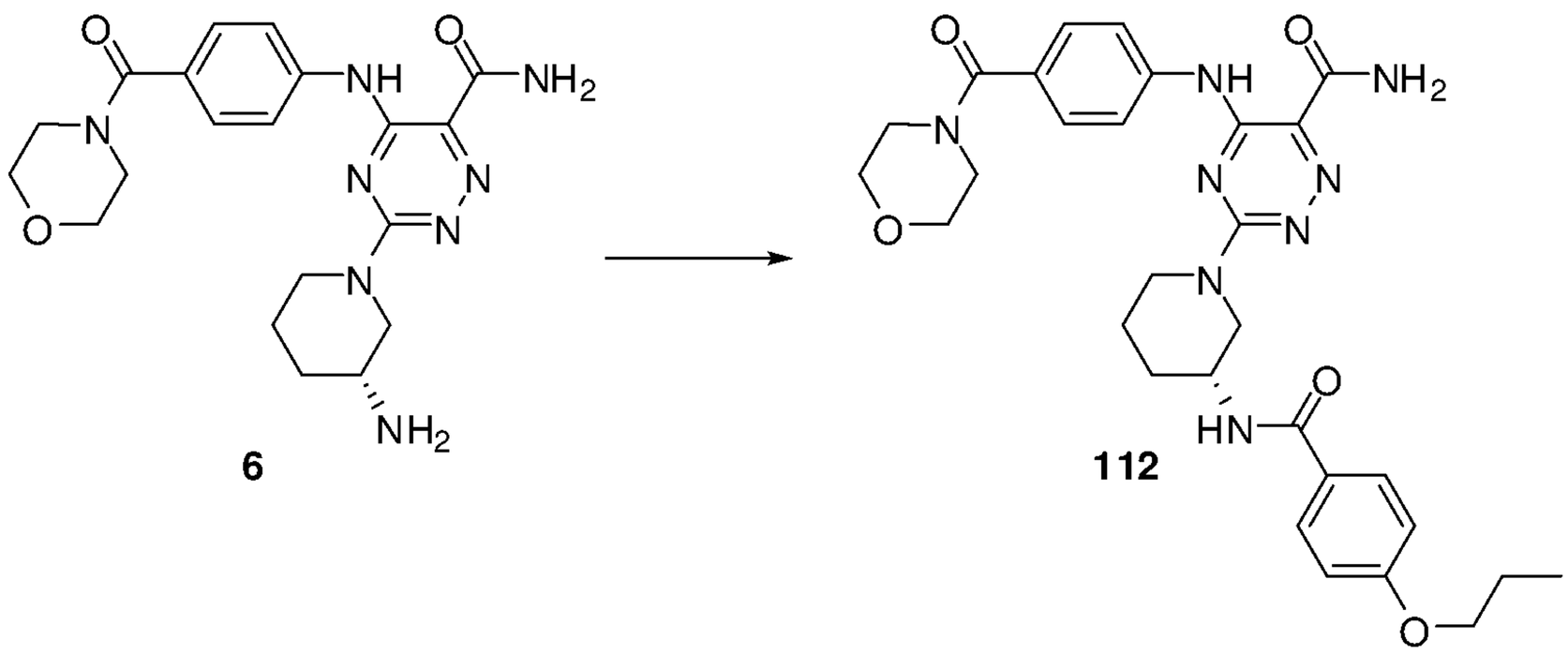
實例88：合成(R)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(111)



6 111

以與實例10中所描述類似之方式，使用4-乙氧基苯甲酸製備(R)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**111**)。MS $C_{29}H_{34}N_8O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 575.2, $(M-H)^-$ 573.3。UV: λ=262 nm。

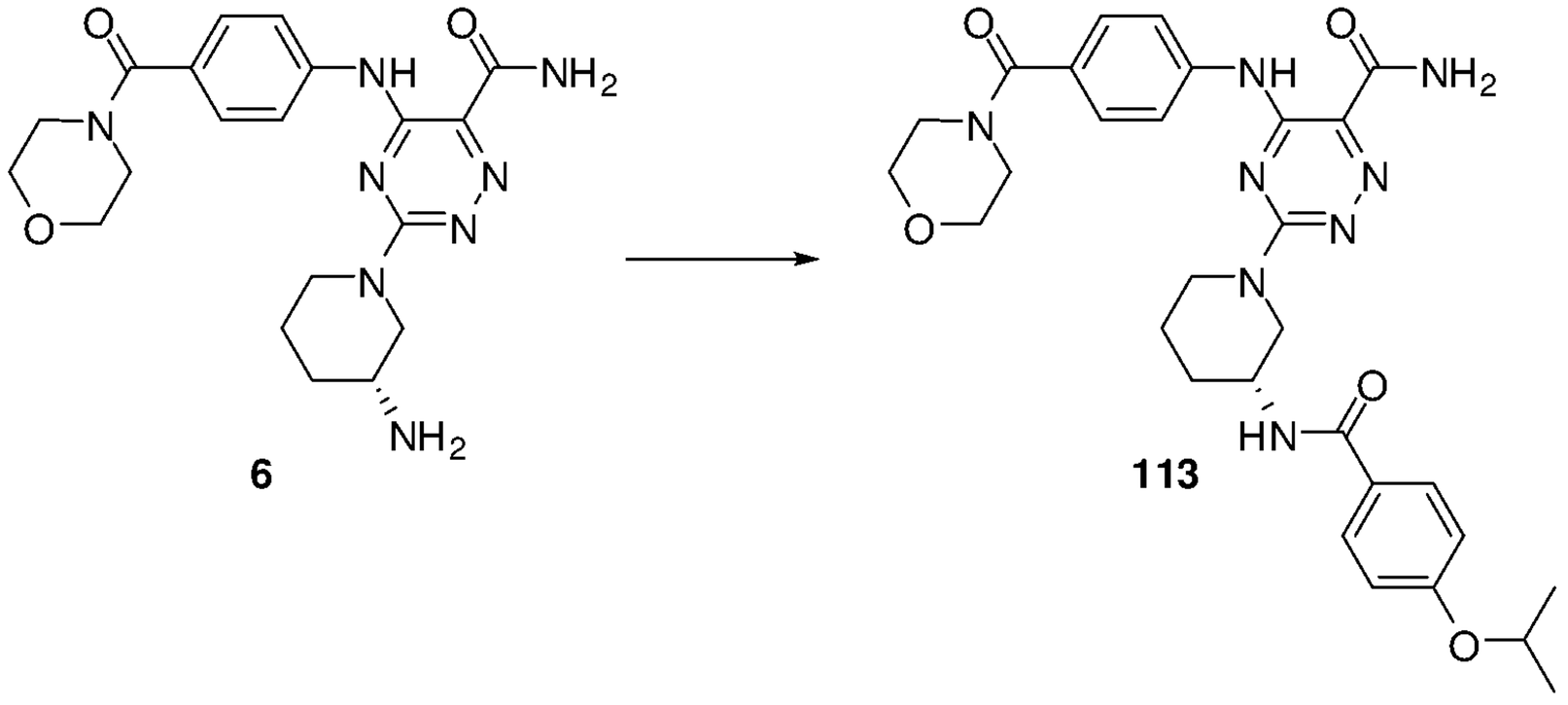
實例89：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(4-丙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(112)



6 112

以與實例10中所描述類似之方式，使用4-丙氧基苯甲酸製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(4-丙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**112**)。MS $C_{30}H_{36}N_8O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 589.2, $(M-H)^-$ 587.3。UV: λ=263 nm。

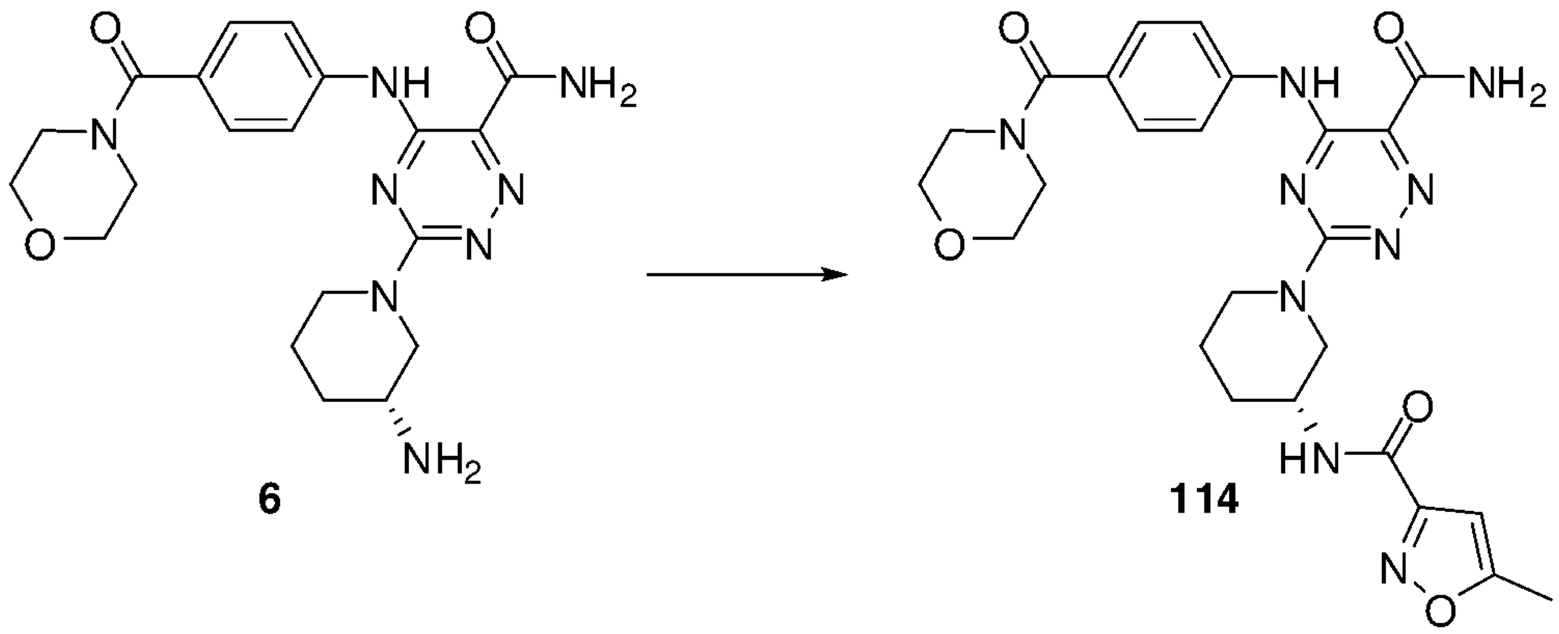
實例90：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(4-異丙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(113)



6 113

以與實例10中所描述類似之方式，使用4-異丙氧基苯甲酸製備(R)-3-(3-(4-異丙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**113**)。MS $C_{30}H_{36}N_8O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 589.2, $(M-H)^-$ 587.3。UV: λ=263 nm。

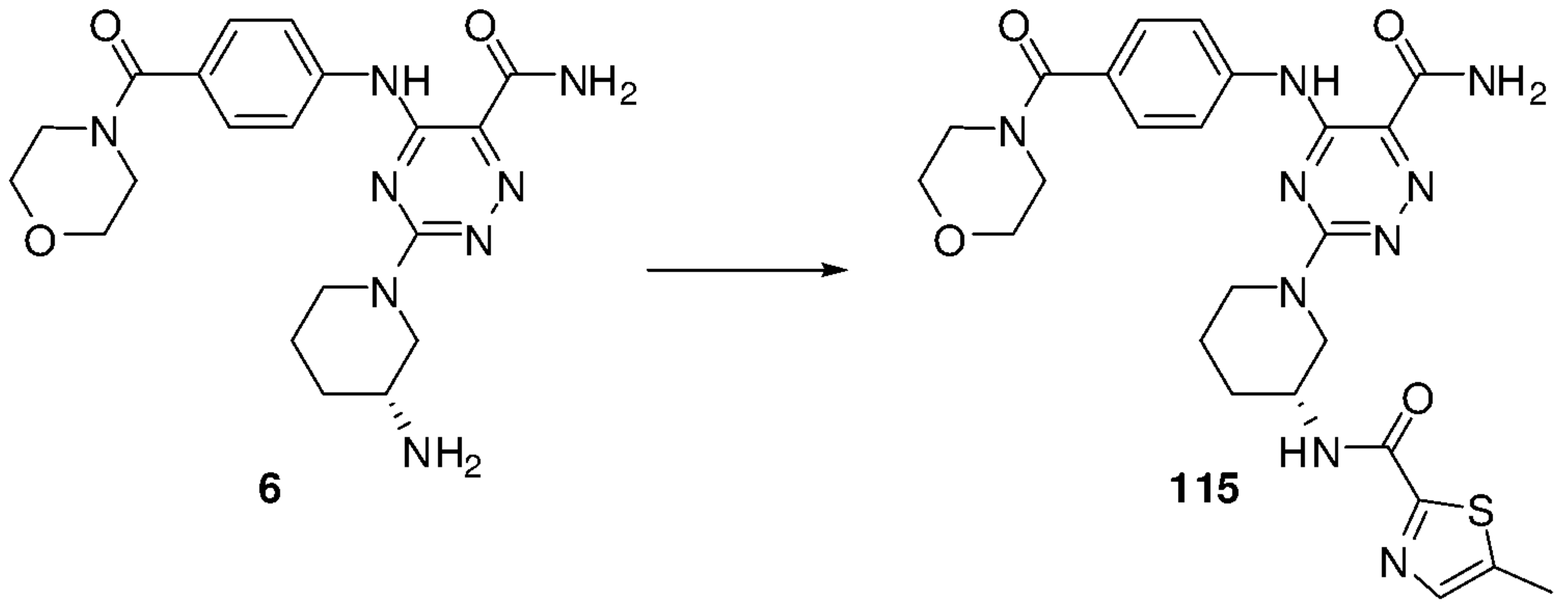
實例91：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-甲基異噁唑-3-甲醯胺(114)



6 114

以與實例10中所描述類似之方式，使用5-甲基異噁唑-3-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-甲基異噁唑-3-甲醯胺(**114**)。MS $C_{25}H_{29}N_9O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 536.1, $(M-H)^-$ 534.3。UV: λ=275 nm。

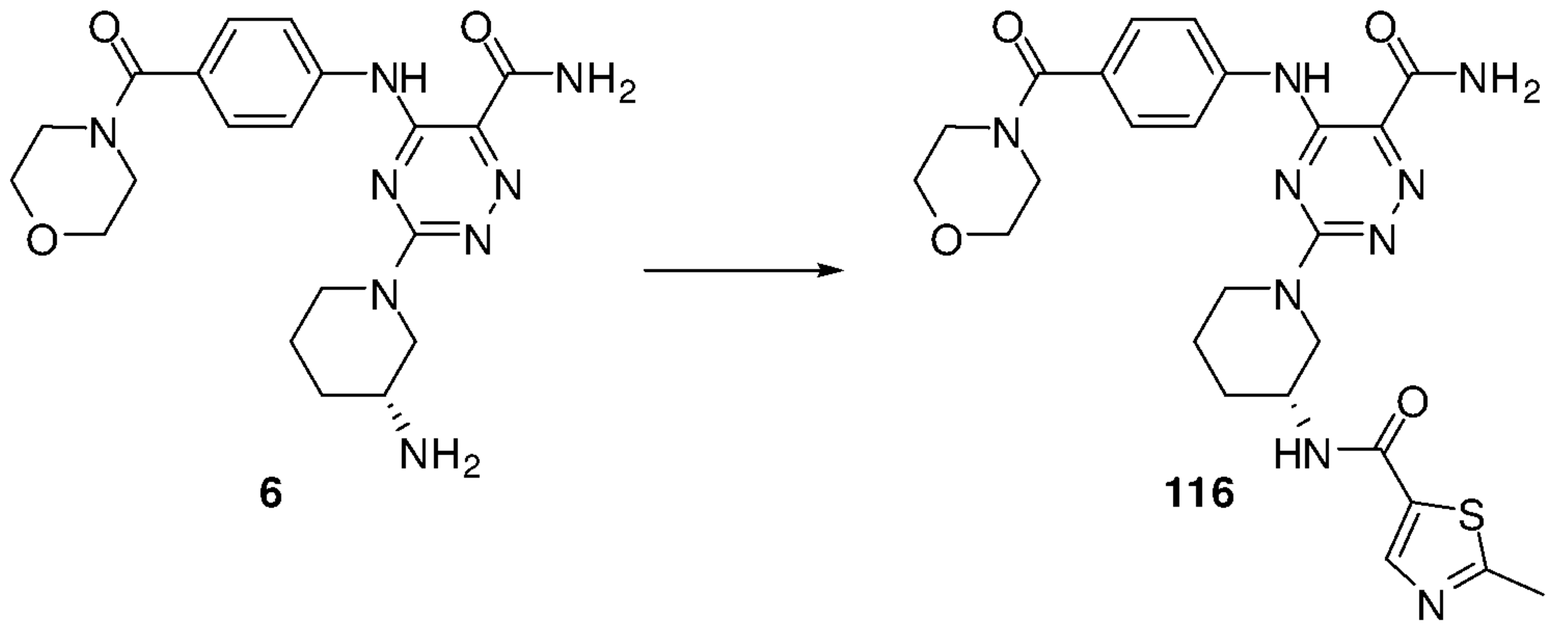
實例92：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-甲基噻唑-2-甲醯胺(115)



6 115

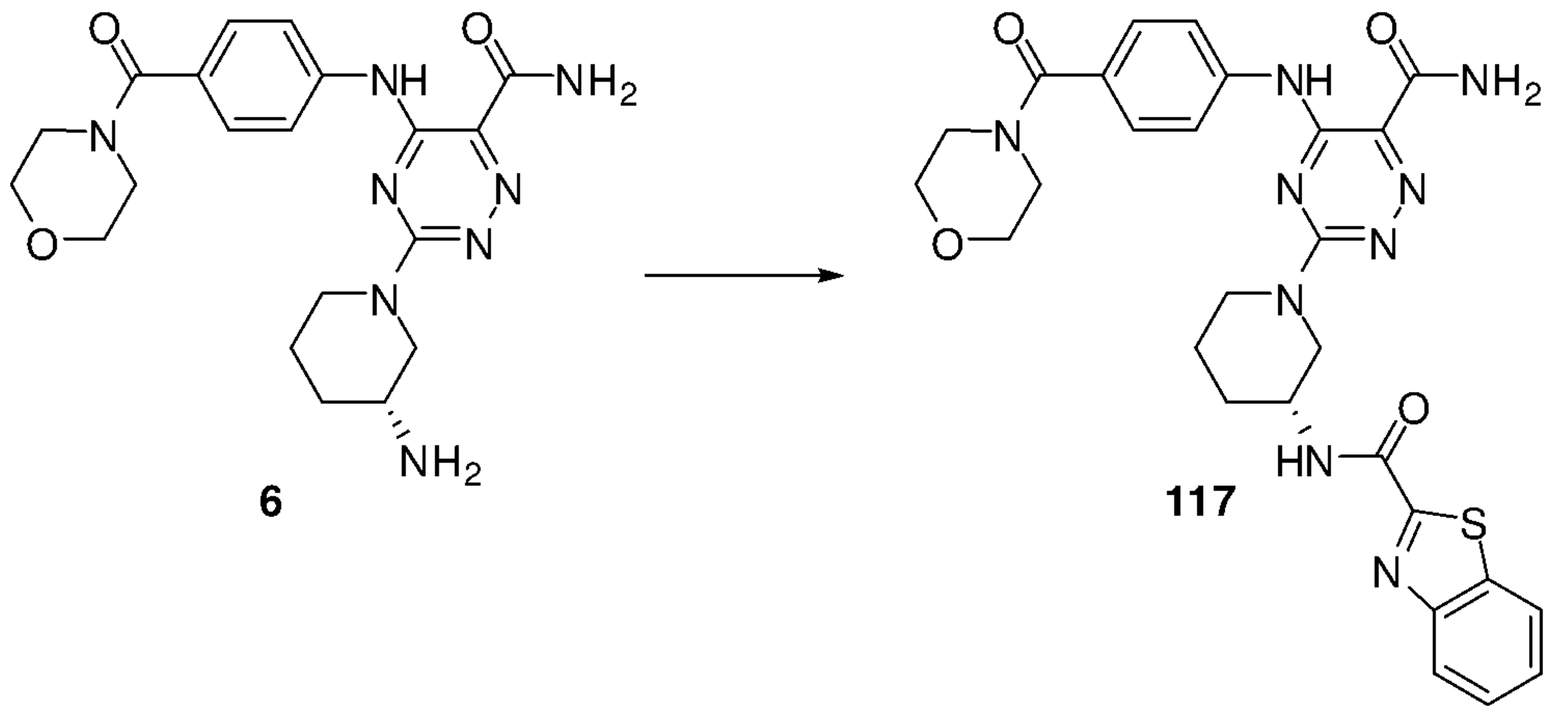
以與實例10中所描述類似之方式，使用5-甲基噻唑-2-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-甲基噻唑-2-甲醯胺(**115**)。MS $C_{25}H_{29}N_9O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 552.1, $(M-H)^-$ 550.2。UV: λ=282 nm。

實例93：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-2-甲基噻唑-5-甲醯胺(116)



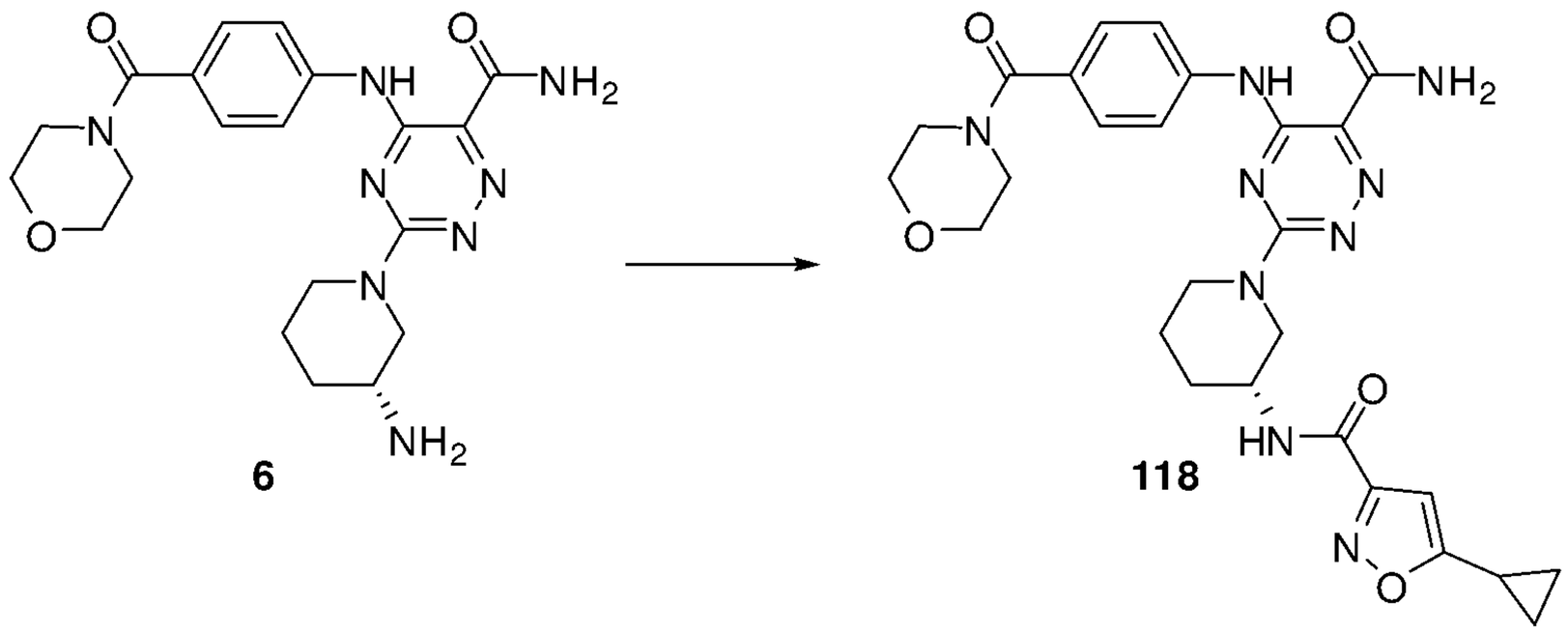
以與實例10中所描述類似之方式，使用2-甲基噻唑-5-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-2-甲基噻唑-5-甲醯胺(**116**)。MS $C_{25}H_{29}N_9O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 552.1, $(M-H)^-$ 550.2。UV: λ=265 nm。

實例94：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲醯胺(117)



以與實例10中所描述類似之方式，使用苯并[d]噻唑-2-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲醯胺(**117**)。MS $C_{28}H_{29}N_9O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 588.1, $(M-H)^-$ 586.2。UV: λ=243, 251, 282 nm。

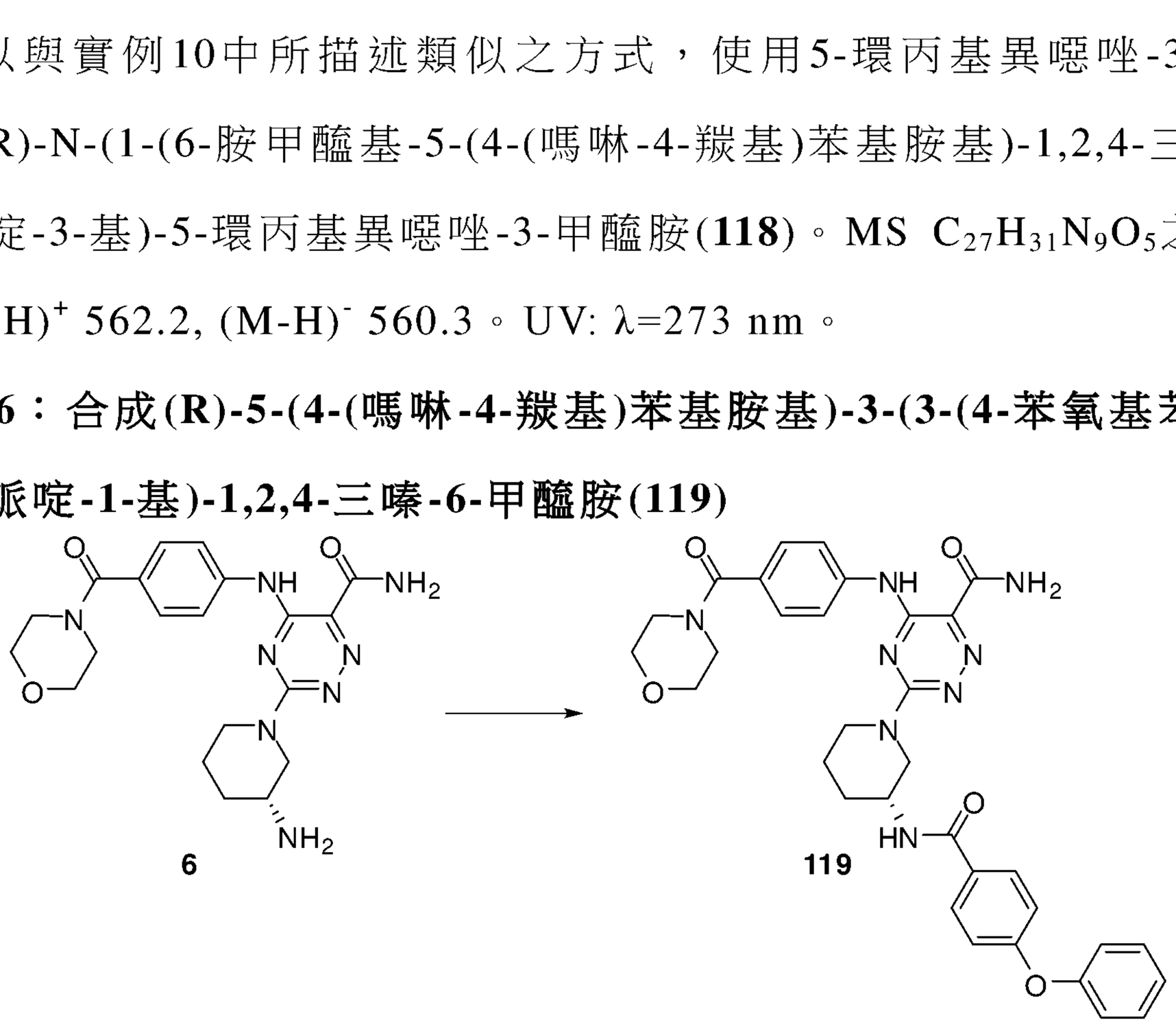
實例95：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-環丙基異噁唑-3-甲醯胺(118)



6 118

以與實例10中所描述類似之方式，使用5-環丙基異噁唑-3-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-環丙基異噁唑-3-甲醯胺(**118**)。MS $C_{27}H_{31}N_9O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 562.2, $(M-H)^-$ 560.3。UV: λ=273 nm。

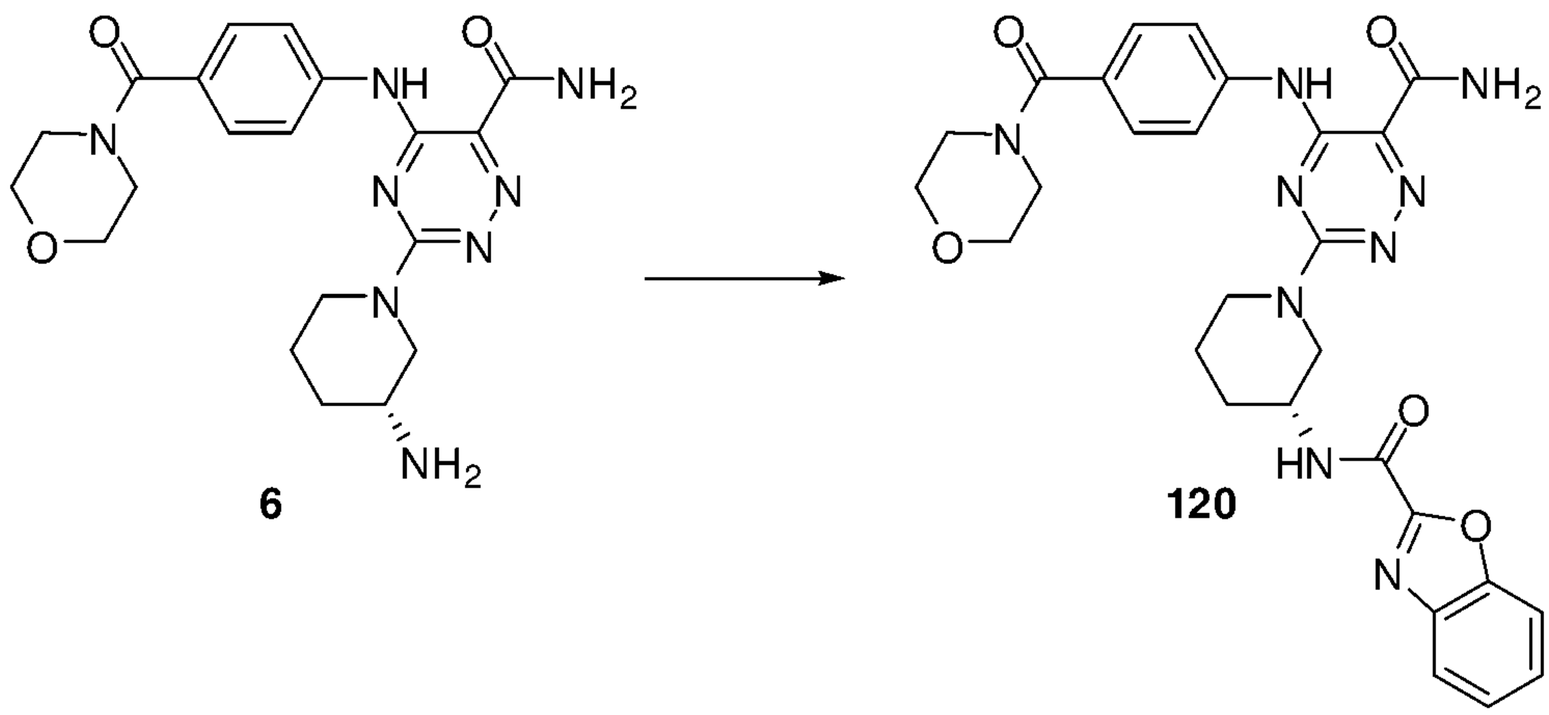
實例96：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(4-苯氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(119)



6 119

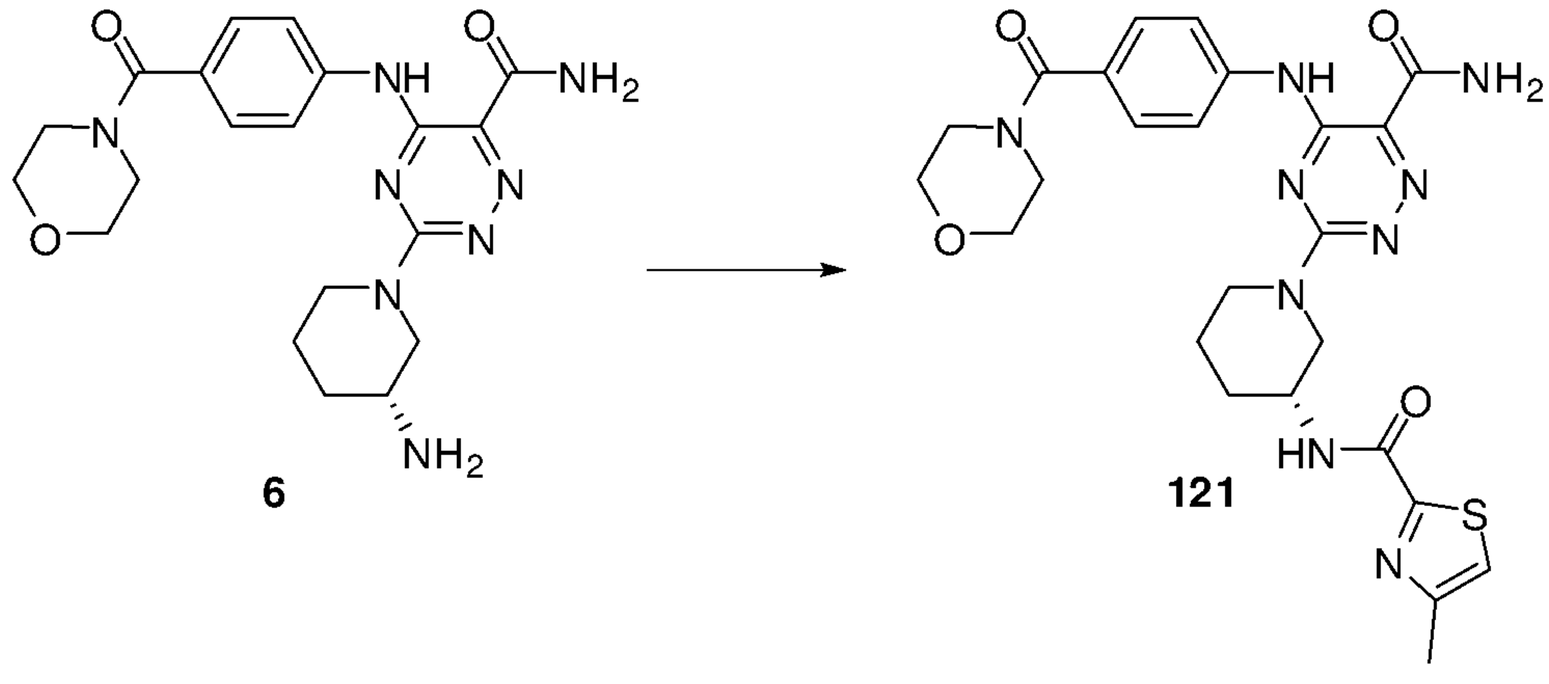
以與實例10中所描述類似之方式，使用4-苯氧基苯甲酸製備(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(4-苯氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**119**)。MS $C_{33}H_{34}N_8O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 623.2, $(M-H)^-$ 621.3。UV: λ=265 nm。

實例97：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)苯并[d]噁唑-2-甲醯胺(120)



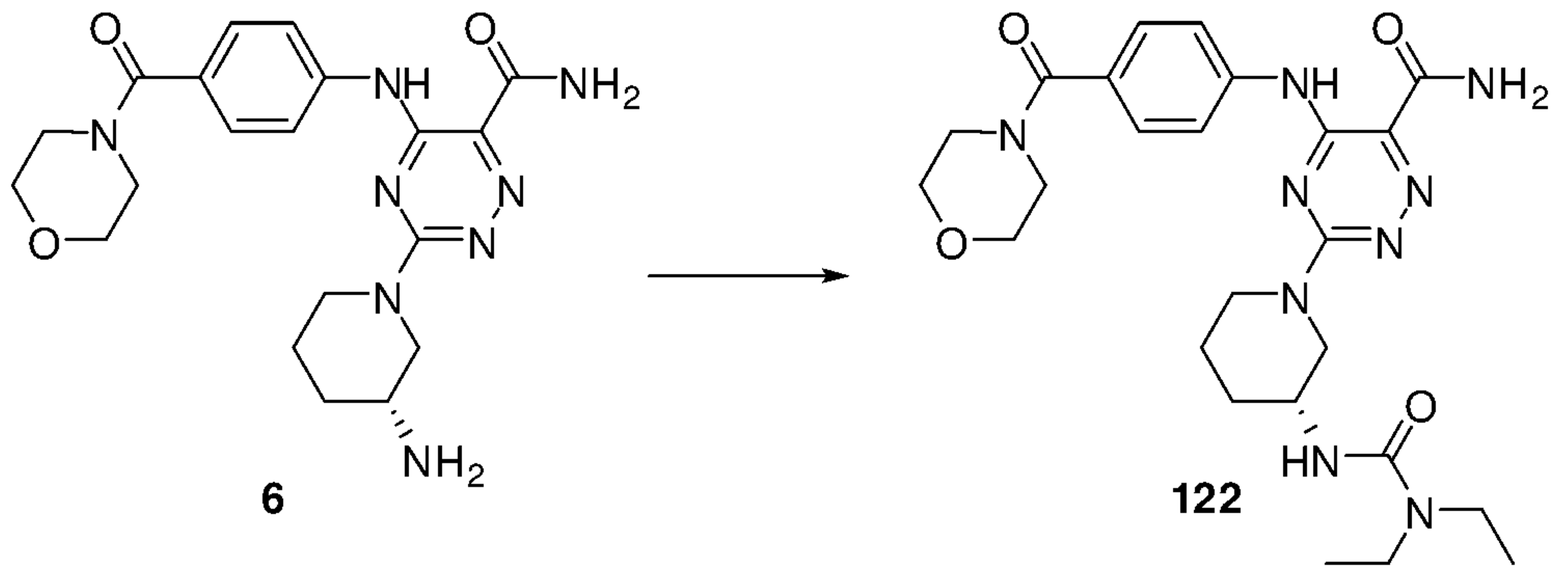
以與實例10中所描述類似之方式，使用苯并[d]噁唑-2-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)苯并[d]噁唑-2-甲醯胺(**120**)。MS $C_{28}H_{29}N_9O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 572.1, $(M-H)^-$ 570.3。UV: λ=279 nm。

實例98：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-4-甲基噻唑-2-甲醯胺(121)



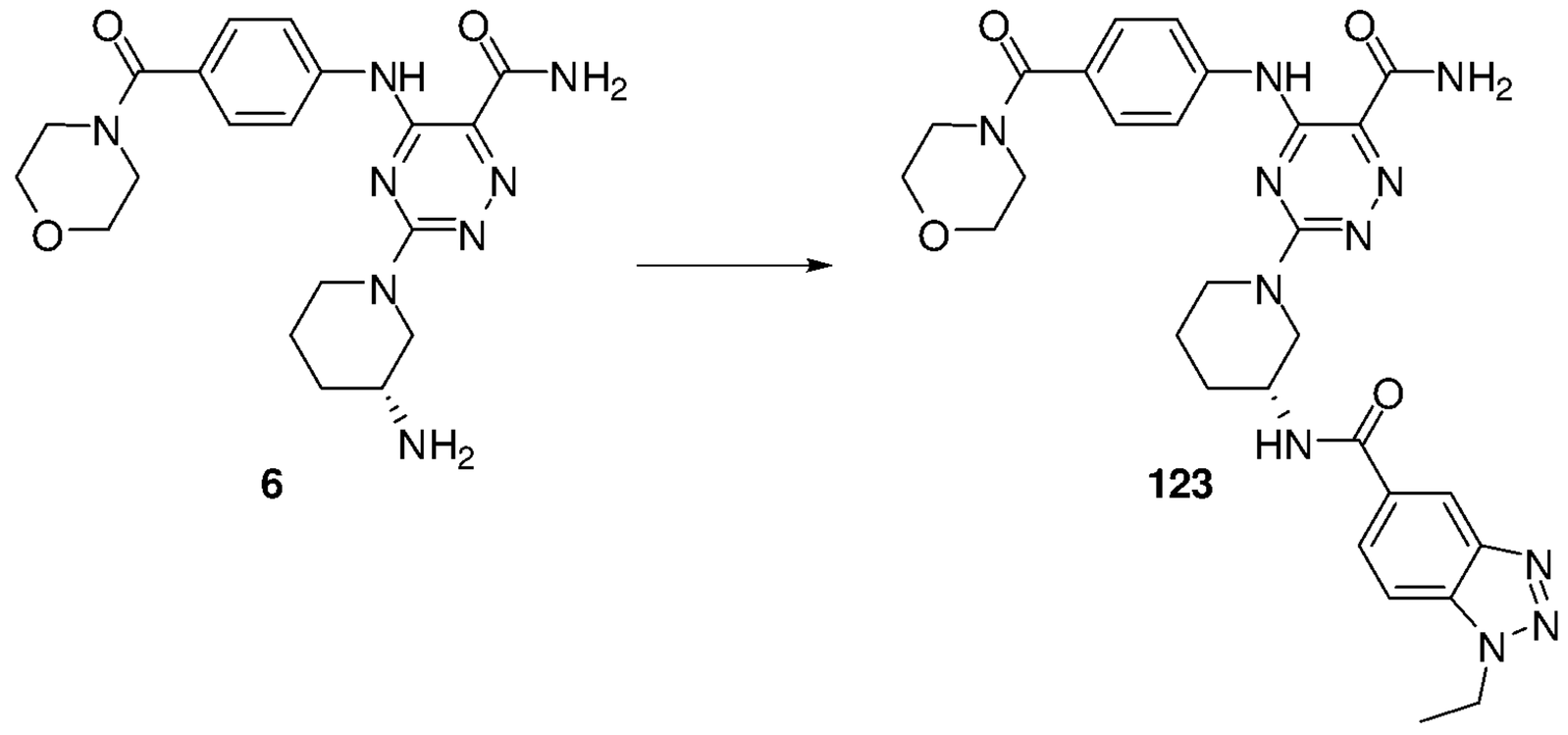
以與實例10中所描述類似之方式，使用4-甲基噻唑-2-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-4-甲基噻唑-2-甲醯胺(**121**)。MS $C_{25}H_{29}N_9O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 552.1, $(M-H)^-$ 550.2。UV: λ=281 nm。

實例99：合成(R)-3-(3-(3,3-二乙基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(122)



以與實例4中所描述類似之方式，使用二乙基胺甲醯氯製備(R)-3-(3-(3,3-二乙基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**122**)。MS $C_{25}H_{35}N_9O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 526.2, $(M-H)^-$ 524.3。UV: λ=276 nm。

實例100：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺(123)

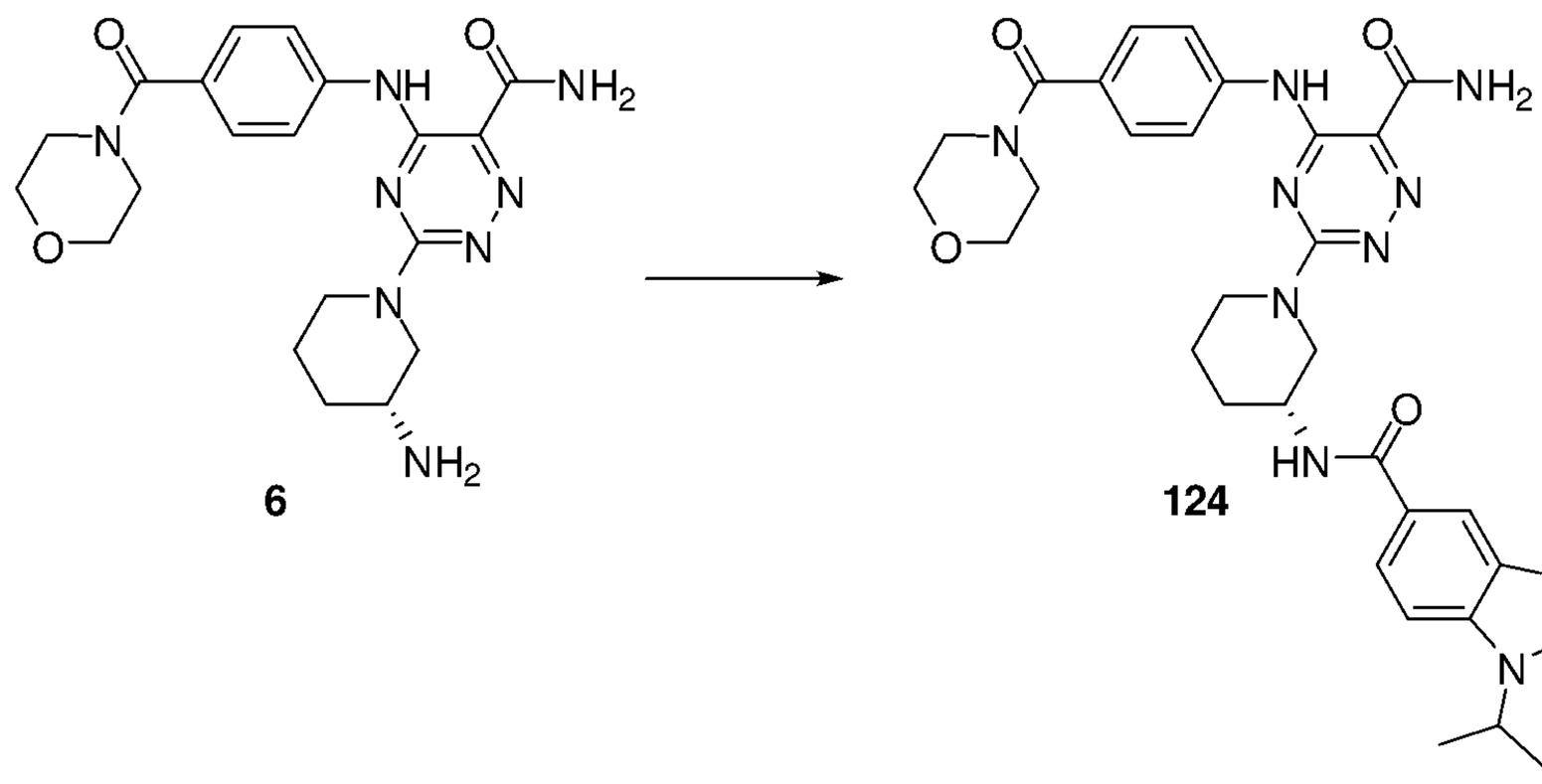


以與實例10中所描述類似之方式，使用1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺(**123**)。MS $C_{29}H_{33}N_{11}O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 600.2, $(M-H)^-$ 598.3。UV: λ=276 nm。

實例101：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-

1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺

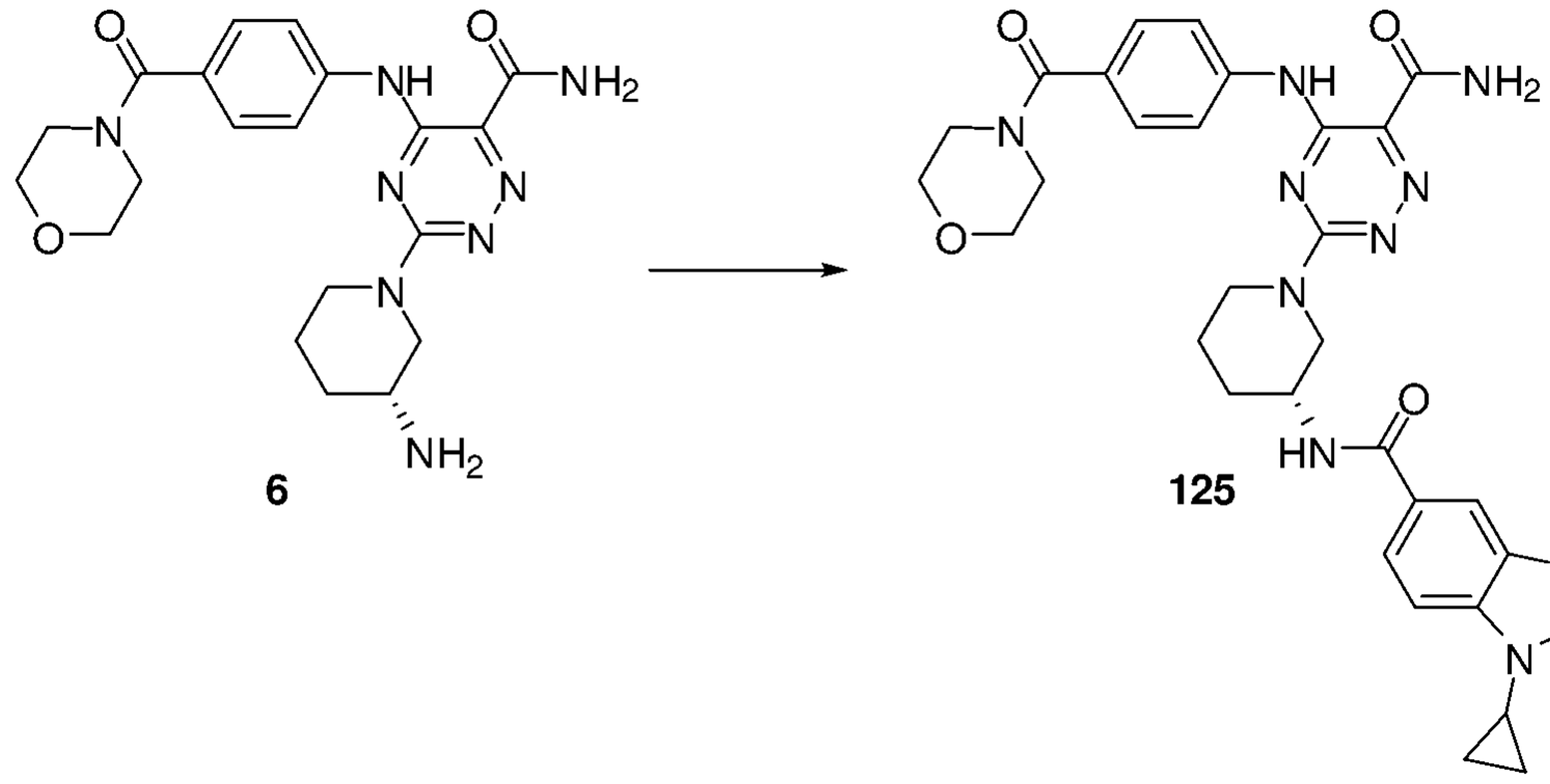
(124)



以與實例10中所描述類似之方式，使用1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺(**124**)。MS $C_{30}H_{35}N_{11}O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 614.2, $(M-H)^-$ 612.3。UV: λ=276 nm。

實例102：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1-環丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺

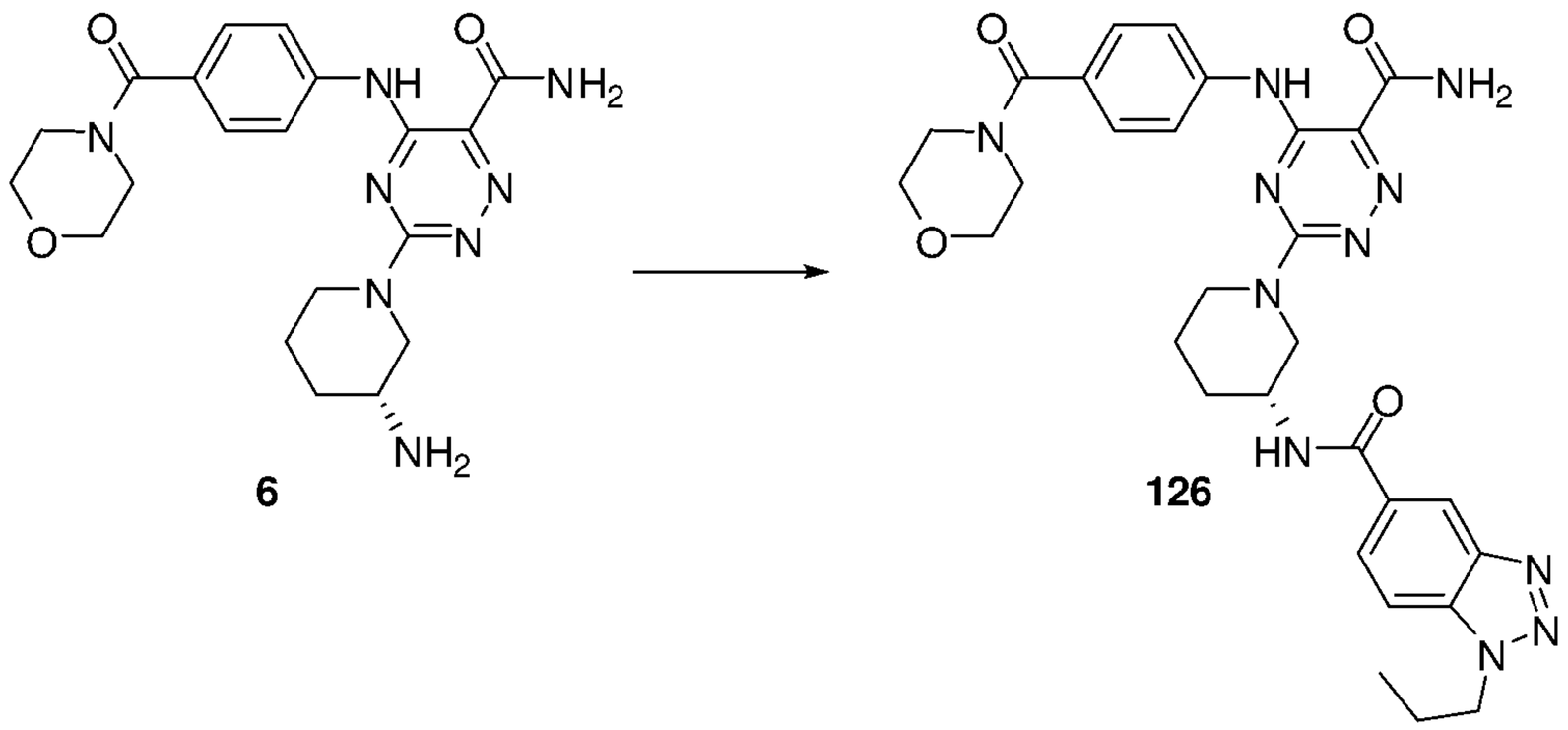
(125)



以與實例10中所描述類似之方式，使用1-環丙基-1H-苯并

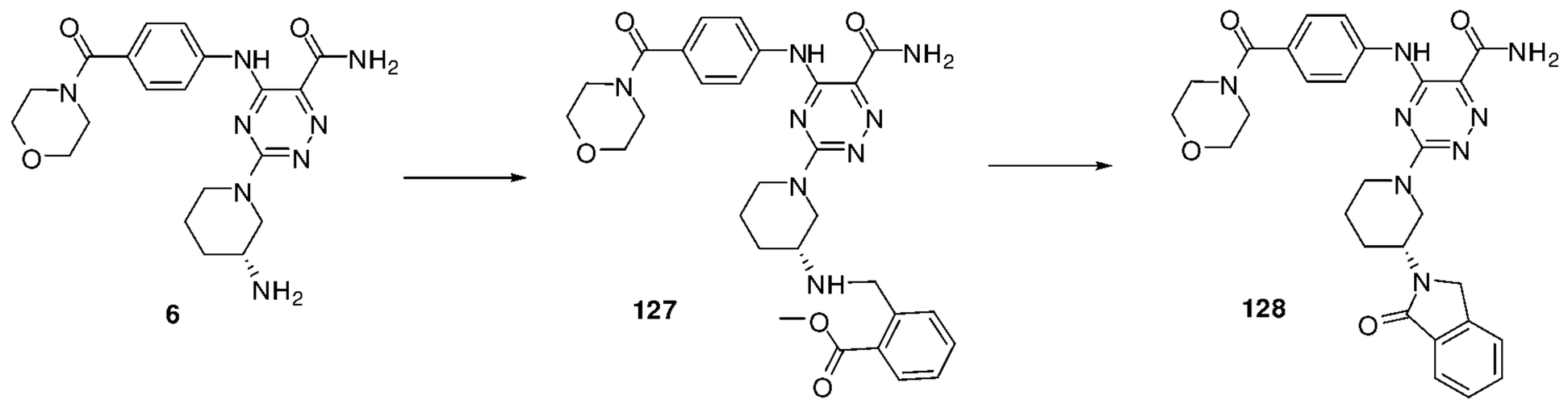
[d][1,2,3]三唑-5-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1-環丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺(**125**)。MS $C_{30}H_{33}N_{11}O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 612.2, $(M-H)^-$ 610.3。UV: λ=276 nm。

實例103：合成(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1-丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺(126)



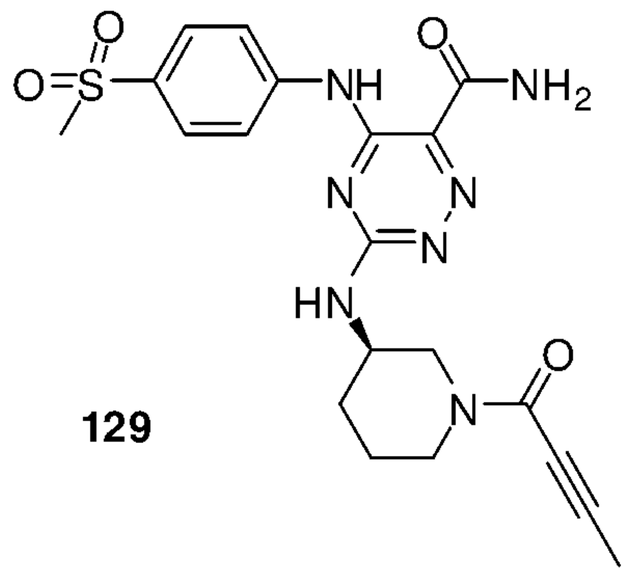
以與實例10中所描述類似之方式，使用1-丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸製備(R)-N-(1-(6-胺甲醯基-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1-丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醯胺(**126**)。MS $C_{30}H_{35}N_{11}O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 614.2, $(M-H)^-$ 612.3。UV: λ=277 nm。

實例104：合成(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(128)



向6鹽酸鹽(70 mg，0.15 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液添加DIEA (210 μL，1.2 mmol)且接著添加2-溴甲基苯甲酸甲酯(103 mg，0.45 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌兩次，乾燥，真空濃縮且使用二氯甲烷中0-15% MeOH，經受急驟管柱，分離化合物**127**。其溶解於3 mL NMP中。向其中添加DIEA (0.2 mL)。混合物在80℃下攪拌2小時。其用TFA (0.3 mL)酸化且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(3-(1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**128**)。MS $C_{28}H_{30}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 543.2, $(M-H)^-$ 541.3。UV: λ=272 nm。

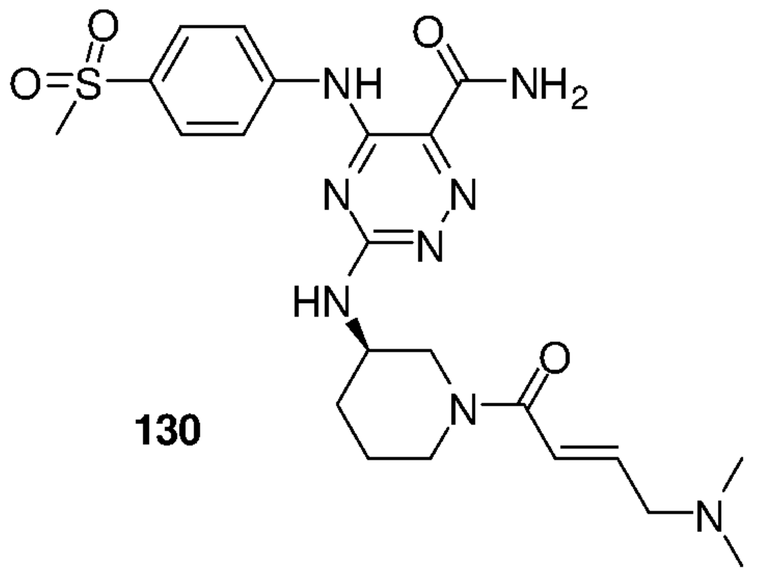
實例105：合成(R)-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-3-基胺基)-5-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(129)



129

以與實例66中所描述類似之方式，使用4-甲基磺醯基苯胺及2-丁炔酸製備(R)-3-(1-丁-2-炔醯基哌啶-3-基胺基)-5-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**129**)。MS $C_{20}H_{23}N_7O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 458.1, $(M-H)^-$ 456.1。UV: λ=256, 269, 293 nm。

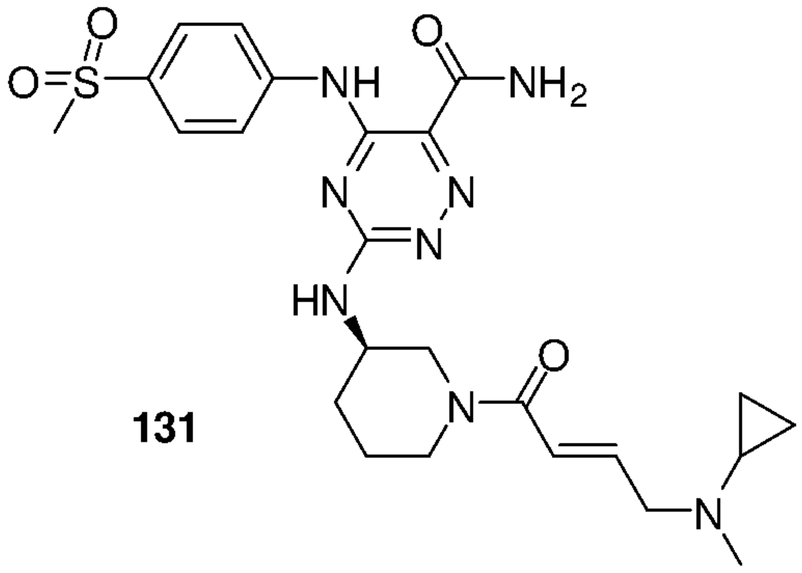
實例106：合成(R,E)-3-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基胺基)-5-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(130)



130

以與實例66中所描述類似之方式，使用4-甲基磺醯基苯胺及(E)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酸製備(R,E)-3-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基胺基)-5-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**130**)。MS $C_{22}H_{30}N_8O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 503.1, $(M-H)^-$ 501.2。UV: λ=258, 272, 286 nm。

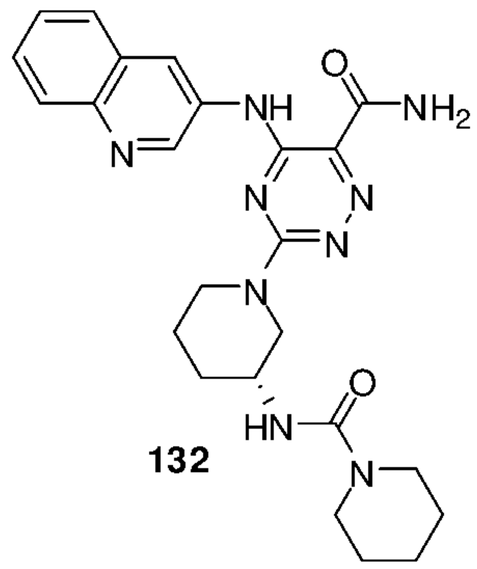
實例107：合成(R,E)-3-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基胺基)-5-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(131)



131

以與實例66中所描述類似之方式，使用4-甲基磺醯基苯胺及(E)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸製備(R,E)-3-(1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基胺基)-5-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**131**)。MS $C_{24}H_{32}N_8O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 529.1, $(M-H)^-$ 527.3。UV: λ=259, 270, 287 nm。

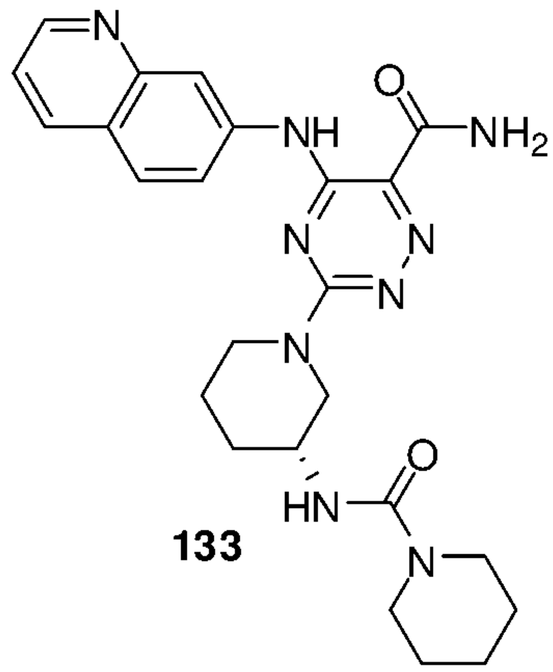
實例108：合成(R)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(喹啉-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(132)



132

以與實例36中所描述類似之方式，使用3-胺基喹啉製備(R)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(喹啉-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**132**)。MS $C_{24}H_{29}N_9O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 476.1, $(M-H)^-$ 474.2。UV: λ=268, 316, 333 nm。

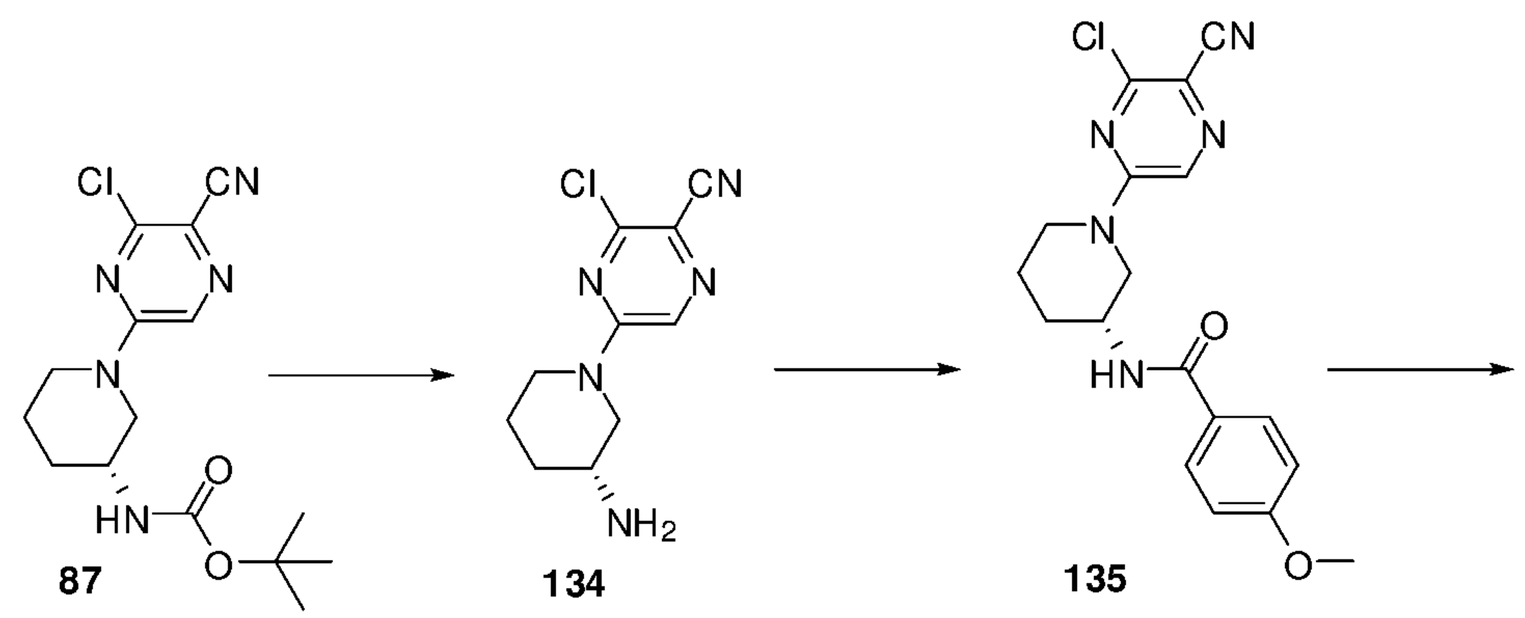
實例109：合成(R)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(喹啉-7-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(133)

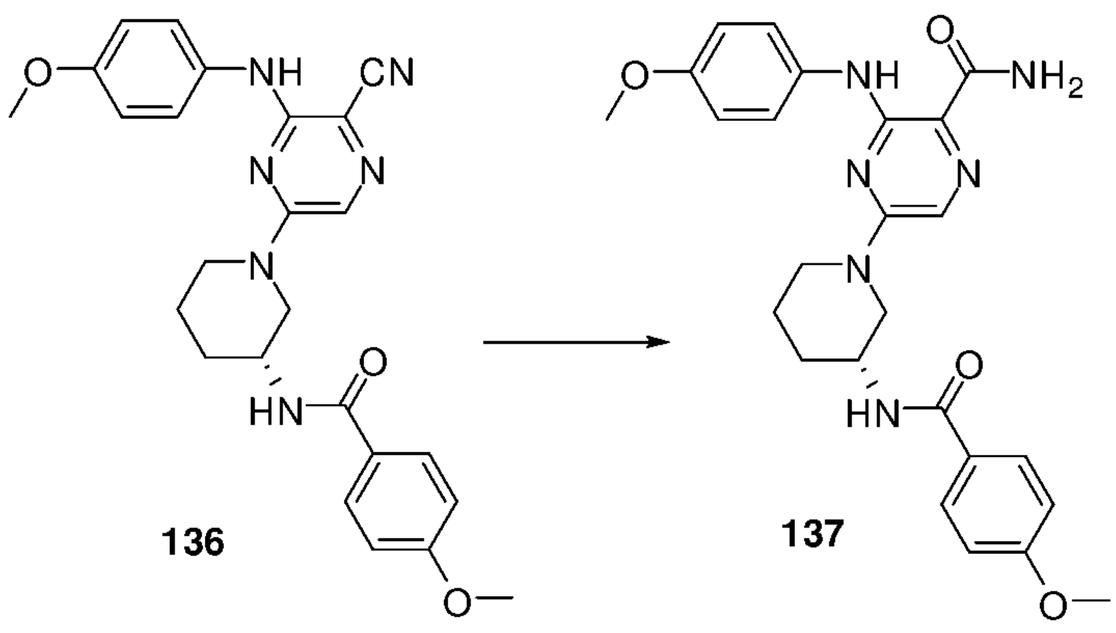


133

以與實例36中所描述類似之方式，使用7-胺基喹啉製備(R)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(喹啉-7-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**133**)。MS $C_{24}H_{29}N_9O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 476.2, $(M-H)^-$ 474.3。UV: λ=273, 330, 372 nm。

實例110：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-甲氧基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(137)





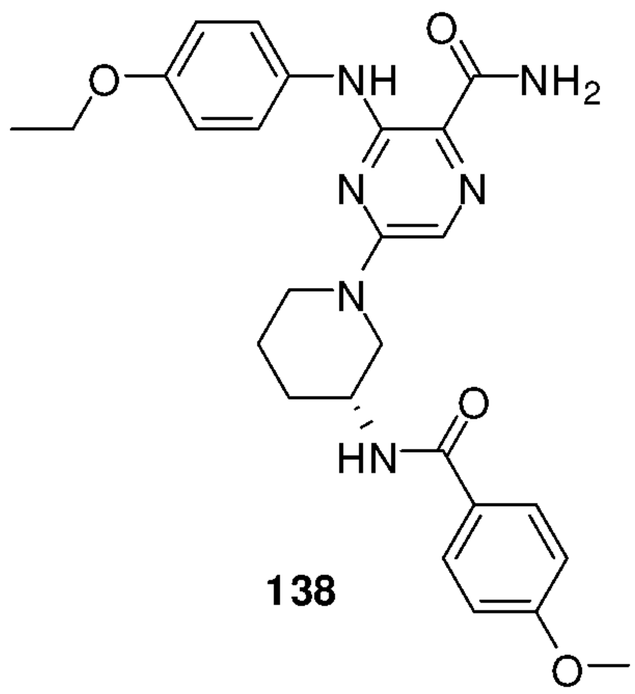
在室溫下將(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**87**) (1.5 g)用30 mL 4N HCl之二噁烷溶液處理1小時。混合物真空濃縮至乾，得到(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯吡嗪-2-甲腈鹽酸鹽(**134**)，產率定量。化合物**134** (1.20 g，4.4 mmol)及對大茴香胺(1.34 g，8.8 mmol)溶解於20 mL含DIEA (3.82 mL，22.0 mmol)之DMF中。向其中添加PyBOP (4.58 g，8.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。其用EtOAc (200 mL)稀釋，用1N NaOH及水洗滌。有機相乾燥，濃縮且使用DCM中0至50% EtOAc，經受急驟管柱，分離(R)-N-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-4-甲氧基苯甲醯胺化合物**135** (產率>90%)。

化合物**135** (70 mg，0.19 mmol)、對胺基苯甲醚(70 mg，0.57 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (22 mg，0.10 mmol)、BINAP (62 mg，0.10 mmol)、細粉Cs_2CO_3 (326 mg，1.00 mmol)於15 mL二噁烷中之混合物

用氮氣流脫氣3分鐘。其在115℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時。其冷卻至室溫，用100 mL EtOAc稀釋，用力攪拌，且經矽藻土過濾。濾液真空濃縮且使用二氯甲烷中0至3% MeOH，經受急驟管柱，得到(R)-N-(1-(5-氰基-6-(4-甲氧基苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-4-甲氧基苯甲醯胺化合物**136**。

化合物**136**溶解於3 mL DMSO與6 mL MeOH之混合物中且在室溫下攪拌。向其中添加一結晶片之NaOH (約50至100 mg)及1 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌2.5小時，用3 mL乙腈稀釋，且真空濃縮。混合物用水稀釋，用HCl酸化直至約pH 2。固體藉由過濾分離，用水及MTBE洗滌。其真空乾燥，得到呈鹽酸鹽形式之(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-甲氧基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**137**) (25 mg)。MS $C_{25}H_{28}N_6O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 477.1, $(M-H)^-$ 475.3。UV: λ=258, 279, 303, 338, 373 nm。

實例111：合成(R)-3-(4-乙氧基苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(138)

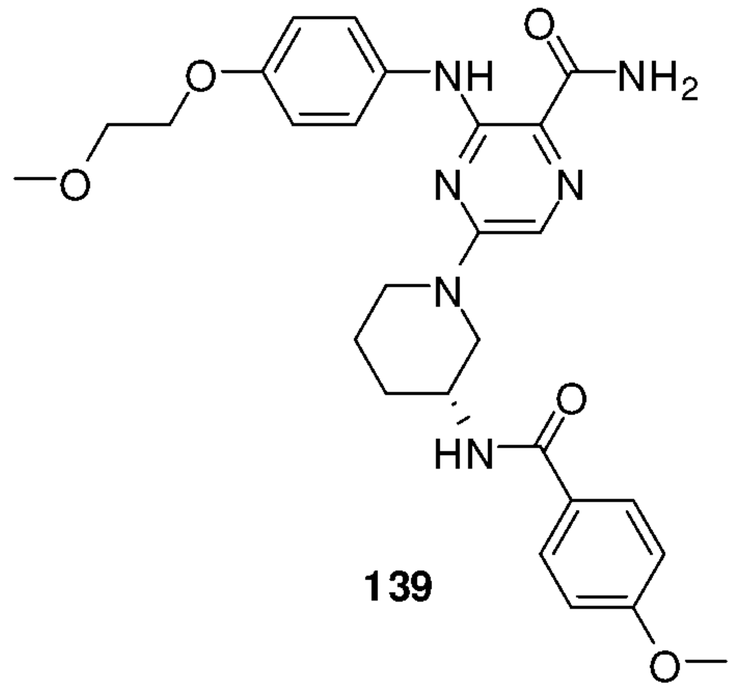


138

以與實例110中所描述類似之方式，使用4-乙氧基苯胺製備(R)-3-(4-乙氧基苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**138**)。MS $C_{26}H_{30}N_6O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 491.1, $(M-H)^-$ 489.2。UV:

λ=258, 279, 303, 339, 373 nm。

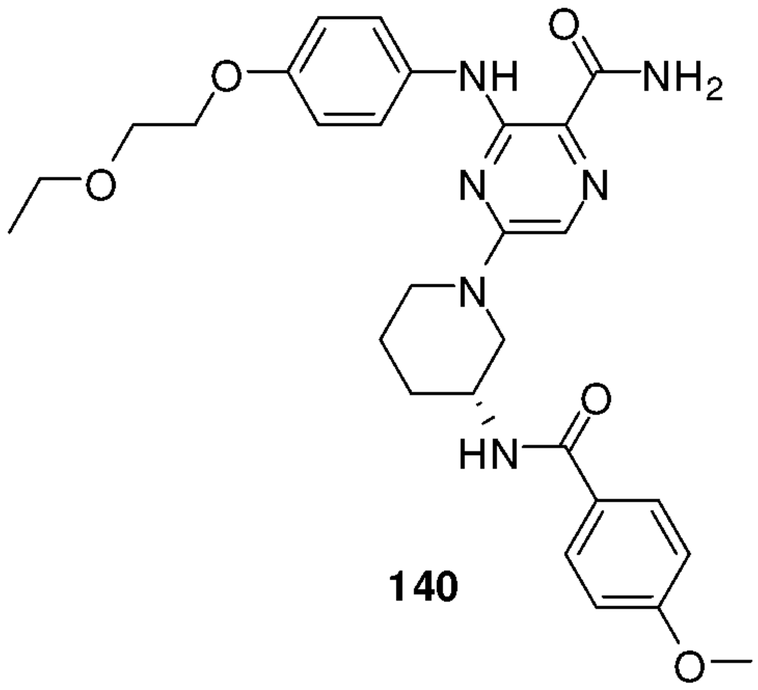
實例112：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(139)



139

以與實例110中所描述類似之方式，使用4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**139**)。MS $C_{27}H_{32}N_6O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 521.2, $(M-H)^-$ 519.3。UV: λ=257, 279, 303, 338, 373 nm。

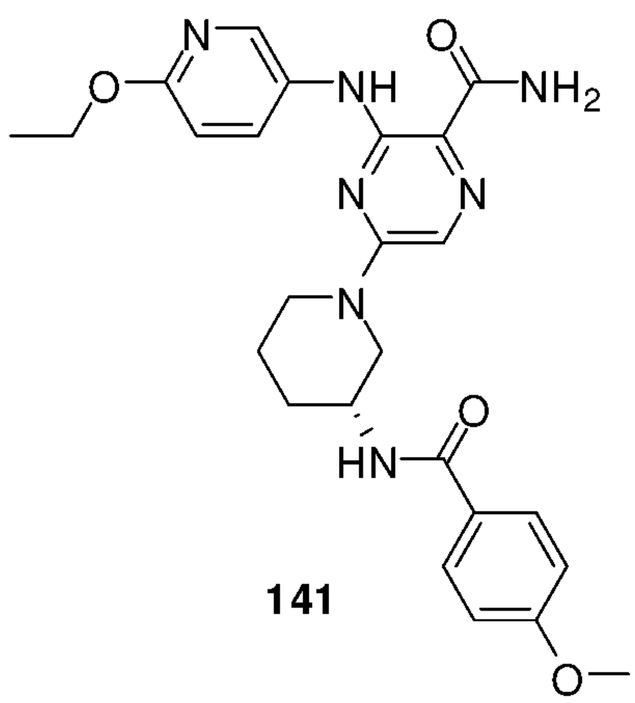
實例113：合成(R)-3-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(140)



140

以與實例110中所描述類似之方式，使用4-(2-乙氧基乙氧基)苯胺製備(R)-3-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**140**)。MS $C_{28}H_{34}N_6O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 535.2, $(M-H)^-$ 533.3。UV: λ=257, 279, 303, 338, 373 nm。

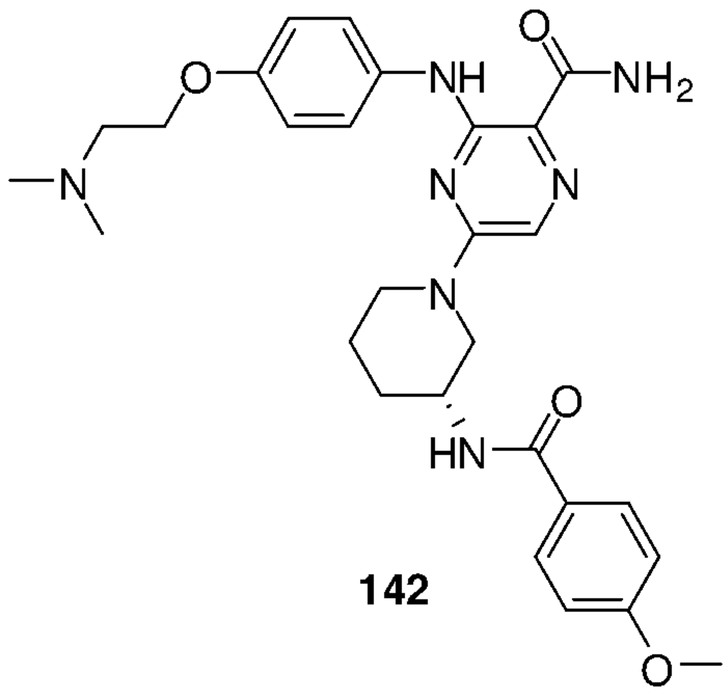
實例114：合成(R)-3-(6-乙氧基吡啶-3-基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(141)



141

將化合物**135** (65 mg，0.17 mmol)、6-乙氧基吡啶-3-胺(71 mg，0.51 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (19 mg，0.085 mmol)、BINAP (53 mg，0.085 mmol)、細粉Cs_2CO_3 (280 mg，0.85 mmol)於10 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其在115℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時。其冷卻至室溫，用100 mL EtOAc稀釋，用力攪拌，且經矽藻土過濾。濾液真空濃縮且使用二氯甲烷中0至4% MeOH，經受急驟管柱，得到(R)-N-(1-(5-氰基-6-(6-乙氧基吡啶-3-基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-4-甲氧基苯甲醯胺。其溶解於3 mL DMSO與6 mL MeOH之混合物中且在室溫下攪拌。向其中添加一結晶片之NaOH (約50至100 mg)及1 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌1小時，用3 mL乙腈稀釋，且真空濃縮。混合物用TFA (1 mL)酸化且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(6-乙氧基吡啶-3-基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**141**) (58 mg)。MS $C_{25}H_{29}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 492.2, $(M-H)^-$ 490.3。UV: λ=257, 278, 300, 336, 369 nm。

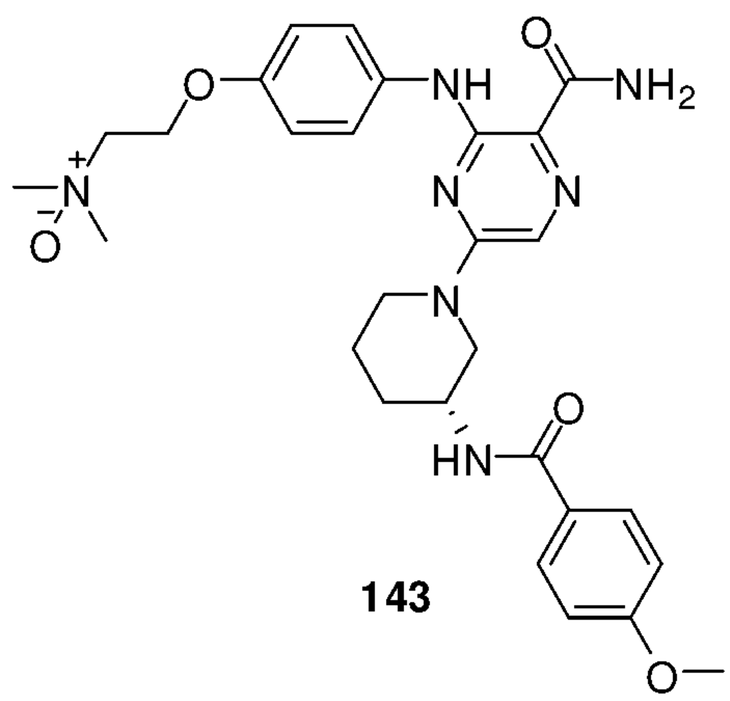
實例115：合成(R)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(142)



142

以與實例114中所描述類似之方式，使用4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯胺製備(R)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**142**)。MS $C_{28}H_{35}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 534.2, $(M-H)^-$ 532.3。UV: λ=258, 279, 303, 337, 373 nm。

實例116：合成(R)-2-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯氧基)-N,N-二甲基乙胺氧化物(143)

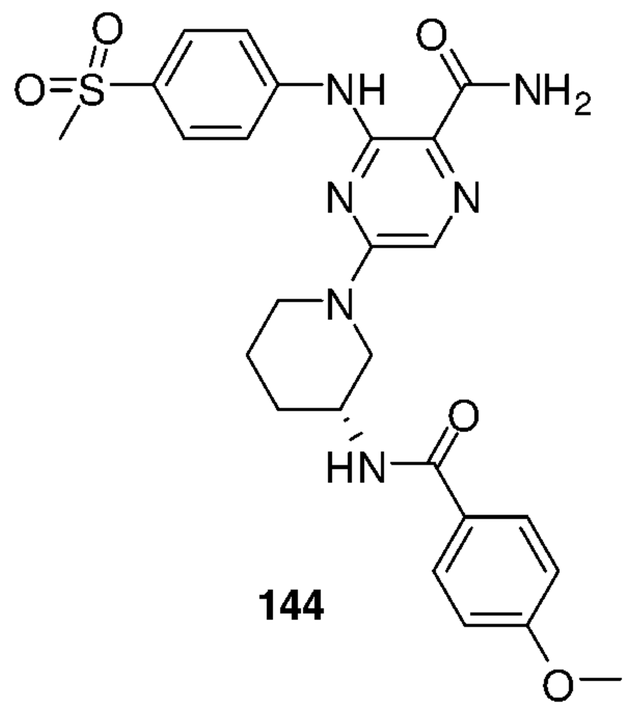


143

(R)-2-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯氧基)-N,N-二甲基乙胺氧化物(**143**)作為實例115中(R)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**142**)合成期間的副產物分離。MS $C_{28}H_{35}N_7O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 550.2, $(M-H)^-$ 548.4。UV: λ=258, 279, 303, 337, 373 nm。

實例117：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基

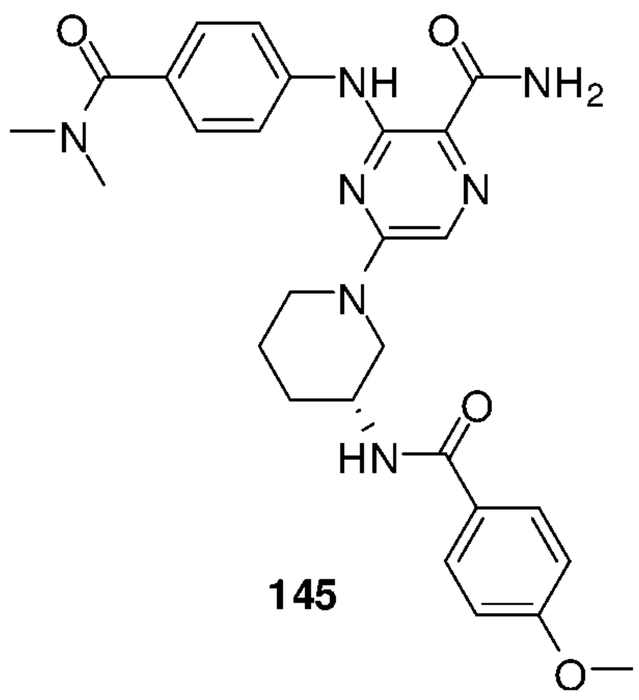
磺醯基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(144)



144

以與實例114中所描述類似之方式，使用4-甲基磺醯基苯胺製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**144**)。MS $C_{25}H_{28}N_6O_5S$之實驗值$(M+H)^+$ 525.1, $(M-H)^-$ 523.3。UV: λ=256, 262, 274, 293, 318, 346, 367 nm。

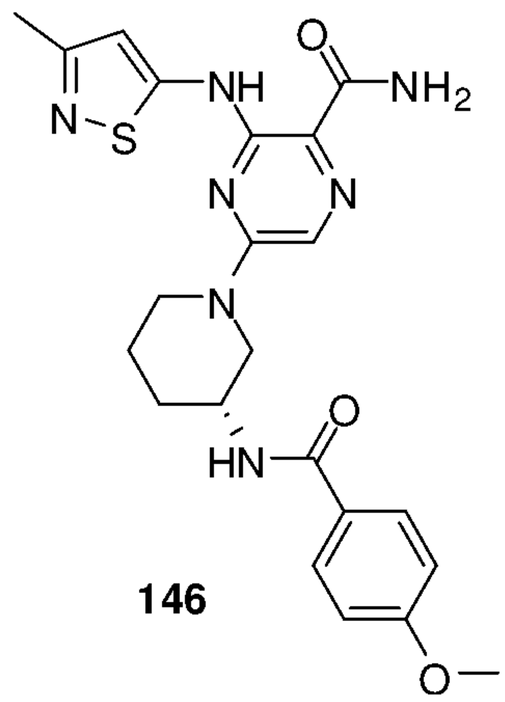
實例118：合成(R)-3-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(145)



145

以與實例114中所描述類似之方式，使用4-胺基-N,N-二甲基苯甲醯胺製備(R)-3-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**145**)。MS $C_{27}H_{31}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 518.2, $(M-H)^-$ 516.3。UV: λ=256, 262, 272, 288, 313, 342, 370 nm。

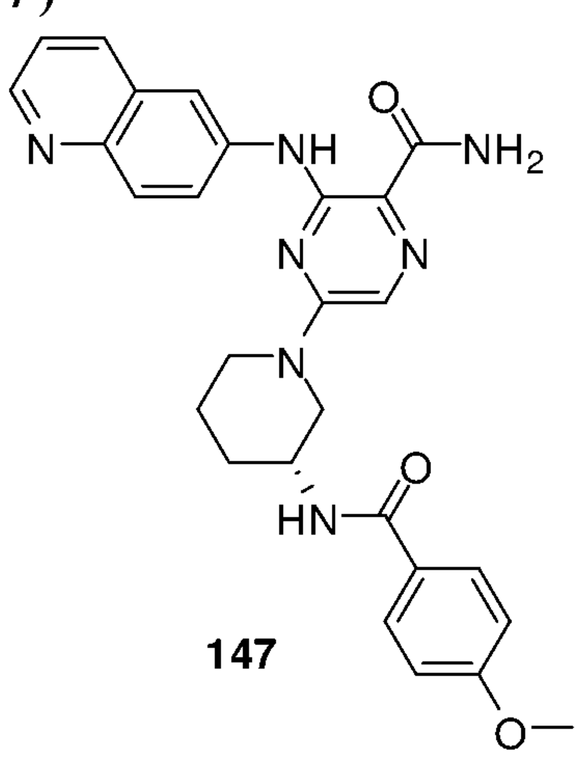
實例119：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(146)



146

以與實例114中所描述類似之方式，使用3-甲基異噻唑-5-胺製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**146**)。MS $C_{22}H_{25}N_7O_3S$之實驗值$(M+H)^+$ 468.1, $(M-H)^-$ 466.2。UV: λ=257, 262, 271, 289, 314, 341, 368 nm。

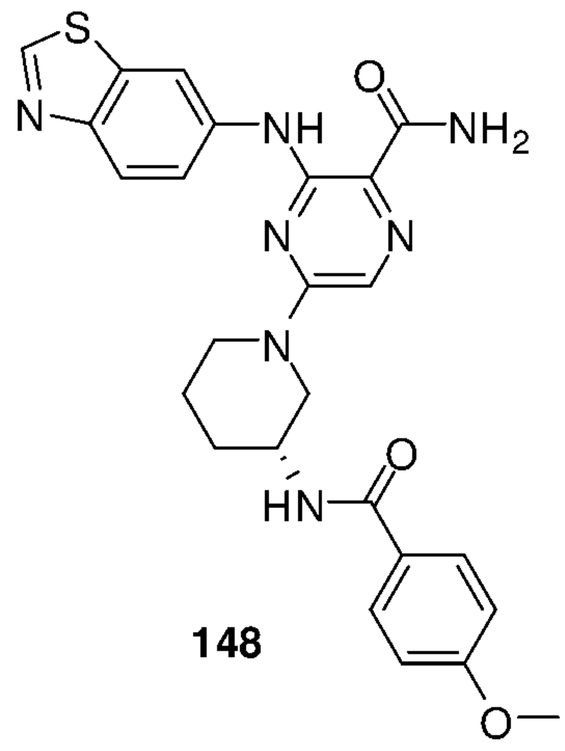
實例120：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(喹啉-6-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(147)



147

以與實例110中所描述類似之方式，使用6-胺基喹啉製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(喹啉-6-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**147**)。MS $C_{27}H_{27}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 498.2, $(M-H)^-$ 496.3。UV: λ=264, 273, 284, 300, 338, 369 nm。

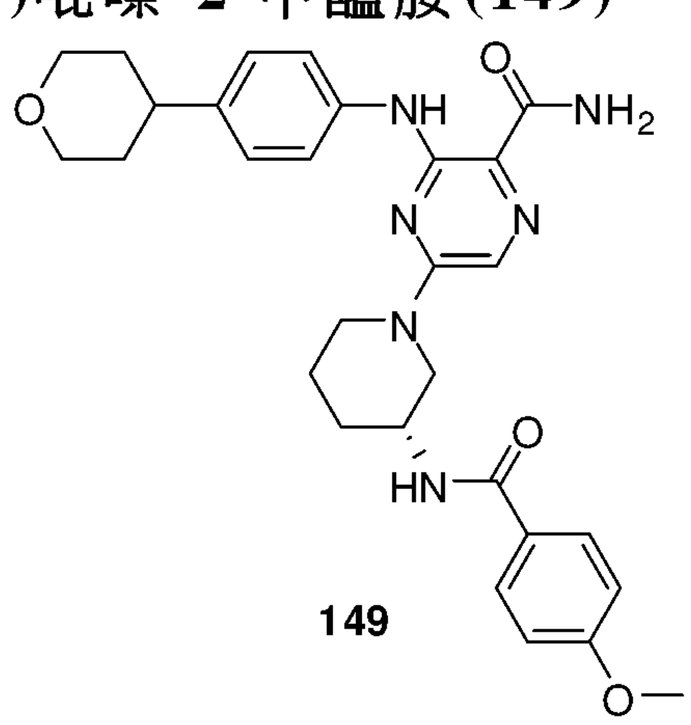
實例121：合成(R)-3-(苯并[d]噻唑-6-基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(148)



148

以與實例110中所描述類似之方式，使用6-胺基苯并噻唑製備(R)-3-(苯并[d]噻唑-6-基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**148**)。MS $C_{25}H_{25}N_7O_3S$之實驗值$(M+H)^+$ 504.1, $(M-H)^-$ 502.3。UV: λ=317, 348, 370 nm。

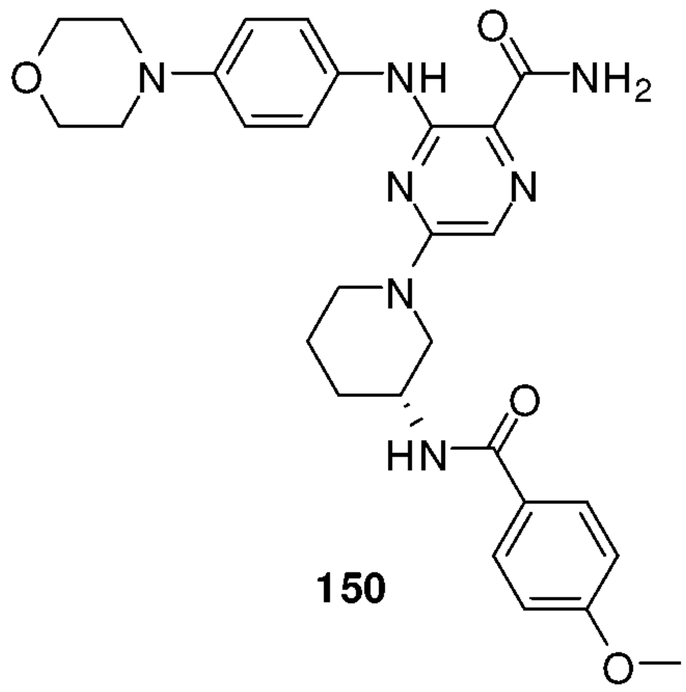
實例122：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(149)



149

以與實例110中所描述類似之方式，使用4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯胺製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**149**)。MS $C_{29}H_{34}N_6O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 531.2, $(M-H)^-$ 529.3。UV: λ=257, 279, 304, 335, 372 nm。

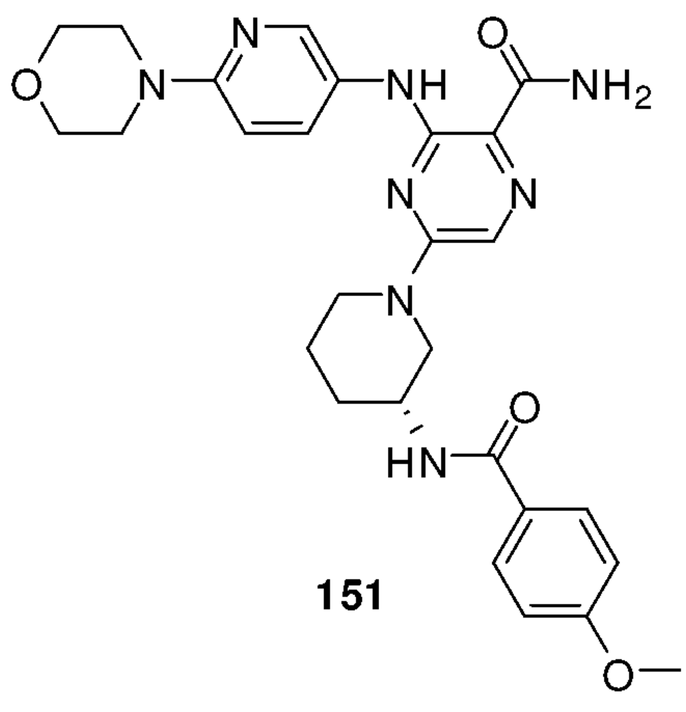
實例123：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-嗎啉基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(150)



150

以與實例114中所描述類似之方式，使用4-嗎啉基苯胺製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-嗎啉基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**150**)。MS $C_{28}H_{33}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 532.2, $(M-H)^-$ 530.3。UV: λ=259, 285, 309, 345, 372 nm。

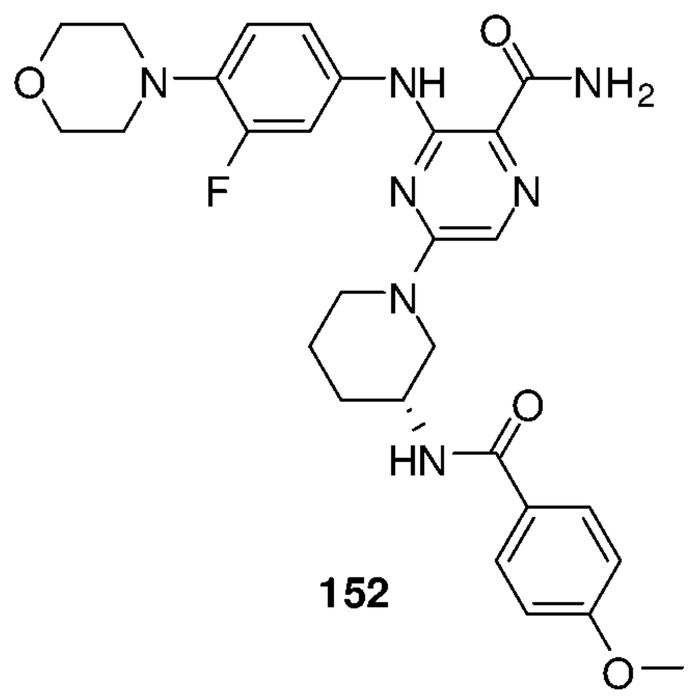
實例124：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(151)



151

以與實例114中所描述類似之方式，使用6-嗎啉基吡啶-3-胺製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(6-嗎啉基吡啶-3-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**151**)。MS $C_{27}H_{32}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 533.2, $(M-H)^-$ 531.3。UV: λ=257, 285, 308, 337, 367 nm。

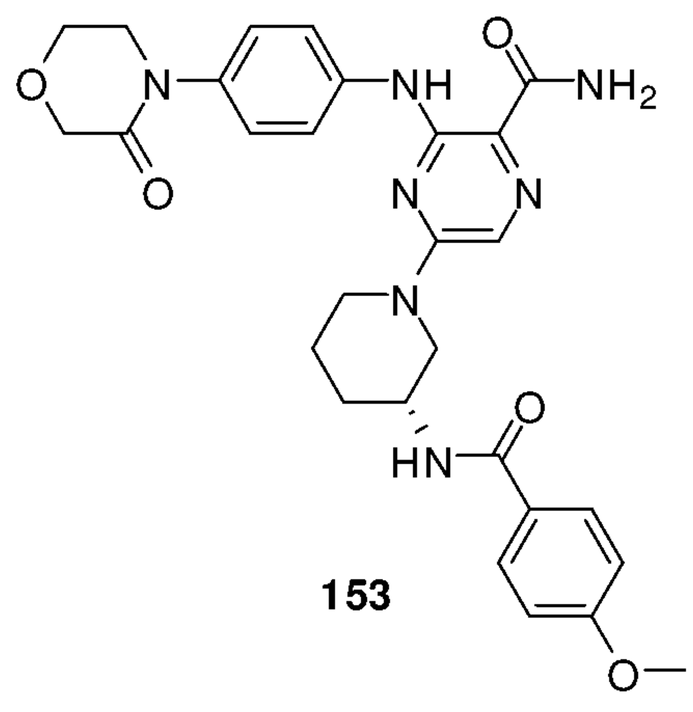
實例125：合成(R)-3-(3-氟-4-嗎啉基苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(152)



152

以與實例114中所描述類似之方式，使用3-氟-4-嗎啉基苯胺製備(R)-3-(3-氟-4-嗎啉基苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**152**)。MS $C_{28}H_{32}FN_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 550.2, $(M-H)^-$ 548.3。UV: λ=310, 343, 372 nm。

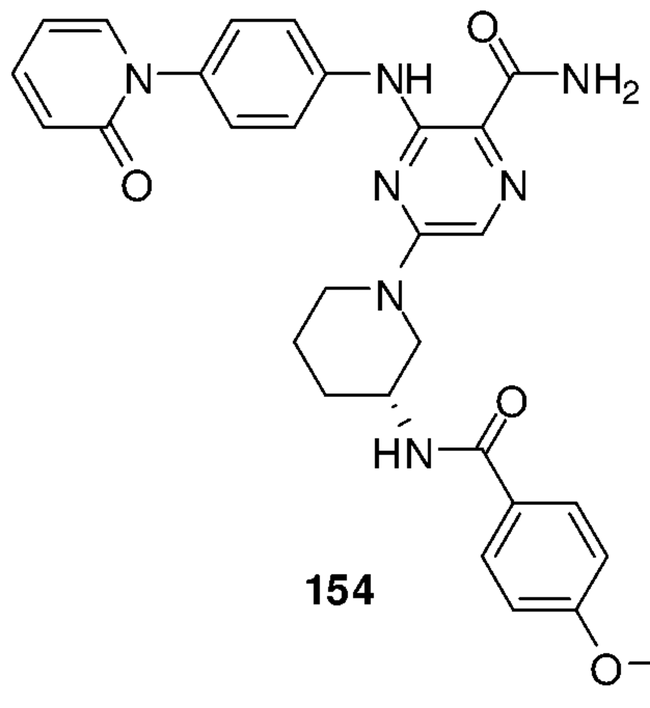
實例126：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(3-側氧基嗎啉基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(153)



153

以與實例114中所描述類似之方式，使用4-(4-胺基苯基)嗎啉-3-酮製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(3-側氧基嗎啉基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**153**)。MS $C_{28}H_{31}N_7O_5$之實驗值$(M+H)^+$ 546.2, $(M-H)^-$ 544.3。UV: λ=261, 285, 308, 338, 372 nm。

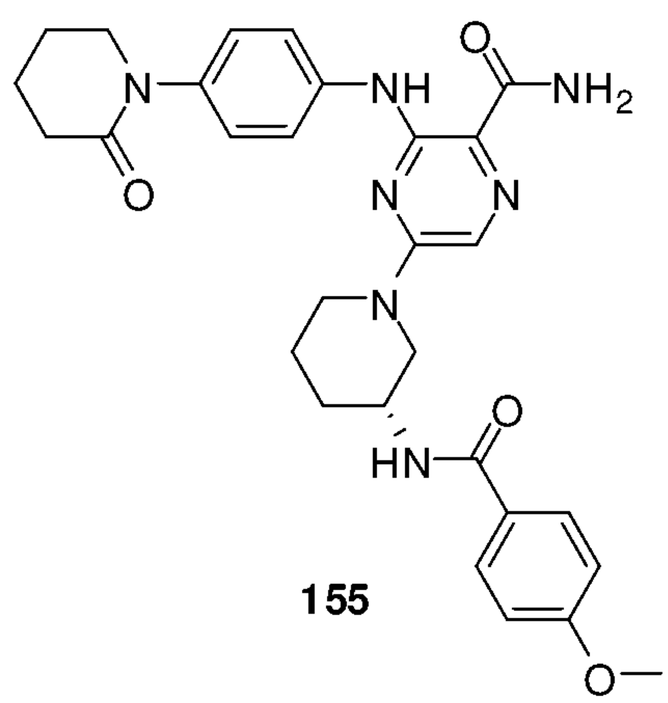
實例127：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(154)



154

以與實例114中所描述類似之方式，使用1-(4-胺基苯基)吡啶-2(1H)-酮製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**154**)。MS $C_{29}H_{29}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 540.1, $(M-H)^-$ 538.3。UV: λ=260, 285, 308, 346, 369 nm。合成1-(4-胺基苯基)吡啶-2(1H)-酮：4-碘苯胺(1.00 g，4.56 mmol)、2-羥基吡啶 (650 mg，6.84 mmol)、細粉Cs_2CO_3 (2.97 g，9.12 mmol)、細粉CuI (180 mg，0.92 mmol)、8-羥基喹啉 (140 mg，0.92 mmol)於6 mL DMSO及10 mL二噁烷中之混合物在密封管中在120℃下攪拌15小時。混合物用300 mL EtOAc稀釋，經矽藻土過濾，用鹽水洗滌，乾燥，濃縮且使用二氯甲烷中0至7% MeOH，經受急驟管柱，分離此化合物(590 mg，產率70%)。

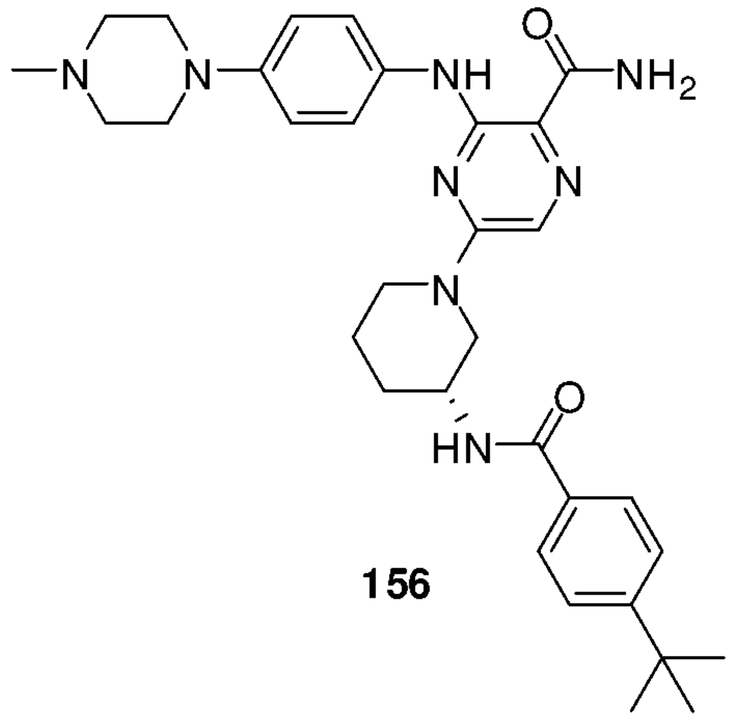
實例128：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-側氧基哌啶-1-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(155)



155

化合物(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**154**) (20 mg)溶解於20 mL MeOH中。向其中添加10% Pd/C (20 mg)。將混合物在室溫下在氫氣球下攪拌隔夜。其經矽藻土過濾，真空濃縮且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-側氧基哌啶-1-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**155**)。MS $C_{29}H_{33}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 544.2, $(M-H)^-$ 542.3。UV: λ=259, 282, 307, 337, 372 nm。

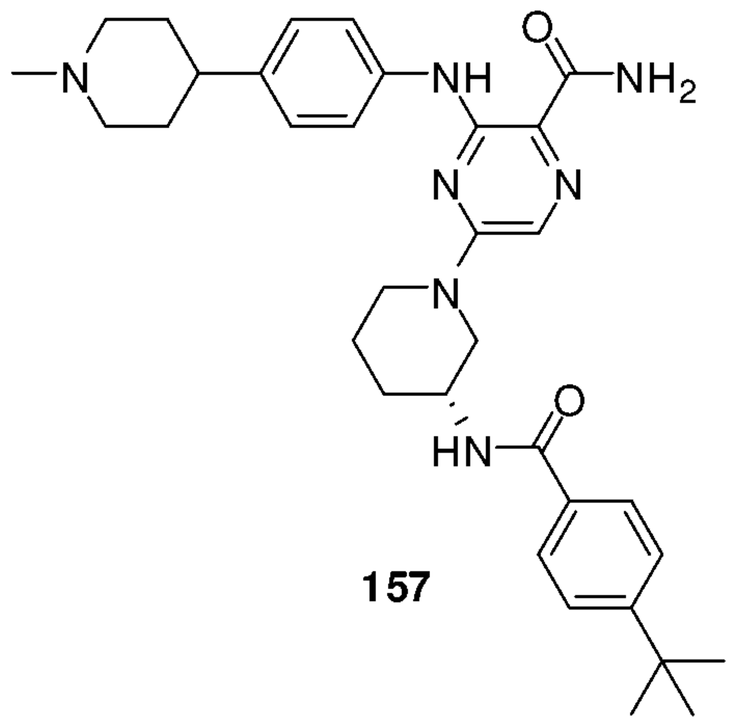
實例129：合成(R)-5-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(156)



156

以與實例114中所描述類似之方式，使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺及4-第三丁基苯甲醯氯製備(R)-5-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**156**)。MS $C_{32}H_{42}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 571.3, $(M-H)^-$ 569.4。UV: λ=309, 346, 372 nm。

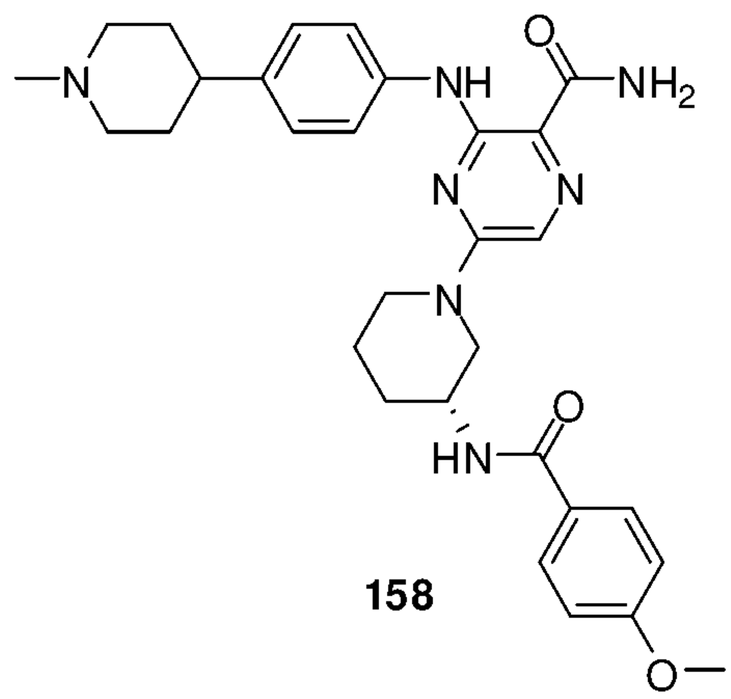
實例130：合成(R)-5-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(157)



157

以與實例114中所描述類似之方式，使用4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺及4-第三丁基苯甲醯氯製備(R)-5-(3-(4-第三丁基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**157**)。MS $C_{33}H_{43}N_7O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 570.3, $(M-H)^-$ 568.4。UV: λ=264, 277, 305, 335, 372 nm。

實例131：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(158)

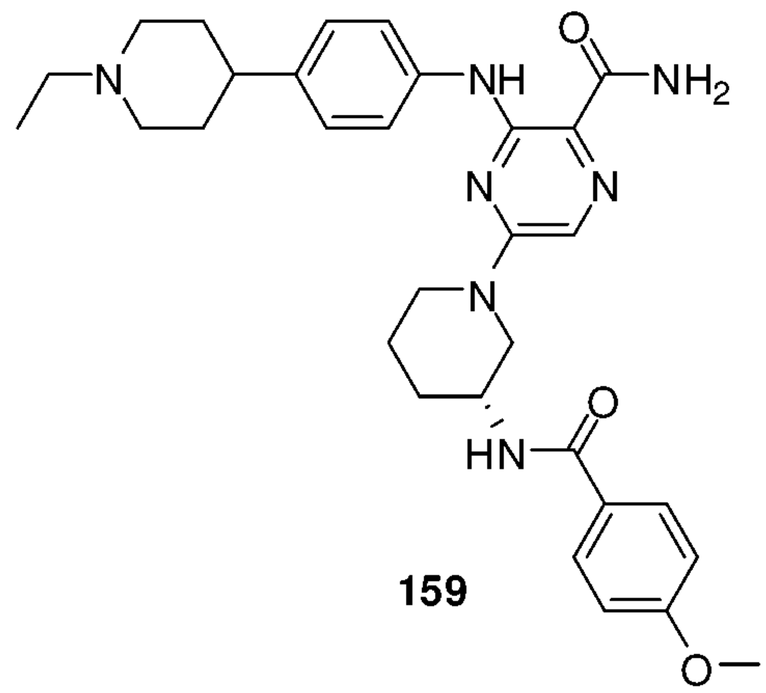


158

以與實例114中所描述類似之方式，使用4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**158**)。MS $C_{30}H_{37}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 544.2, $(M-H)^-$ 542.3。UV: λ=258, 280, 305, 336, 372 nm。

實例132：合成(R)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯

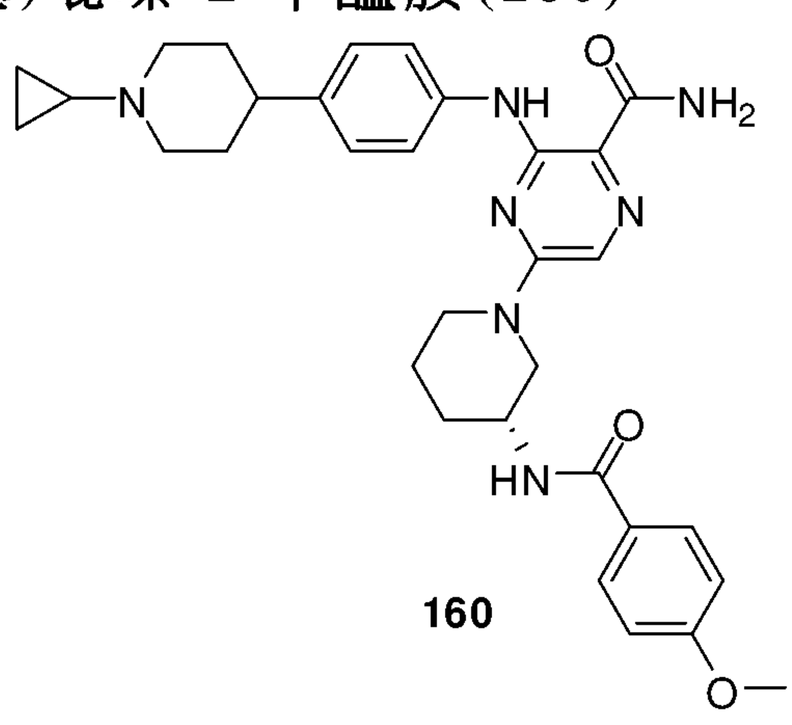
甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(159)



159

以與實例114中所描述類似之方式，使用4-(1-乙基哌啶-4-基)苯胺製備(R)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**159**)。MS $C_{31}H_{39}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 558.2, $(M-H)^-$ 556.3。UV: λ=258, 280, 305, 336, 372 nm。

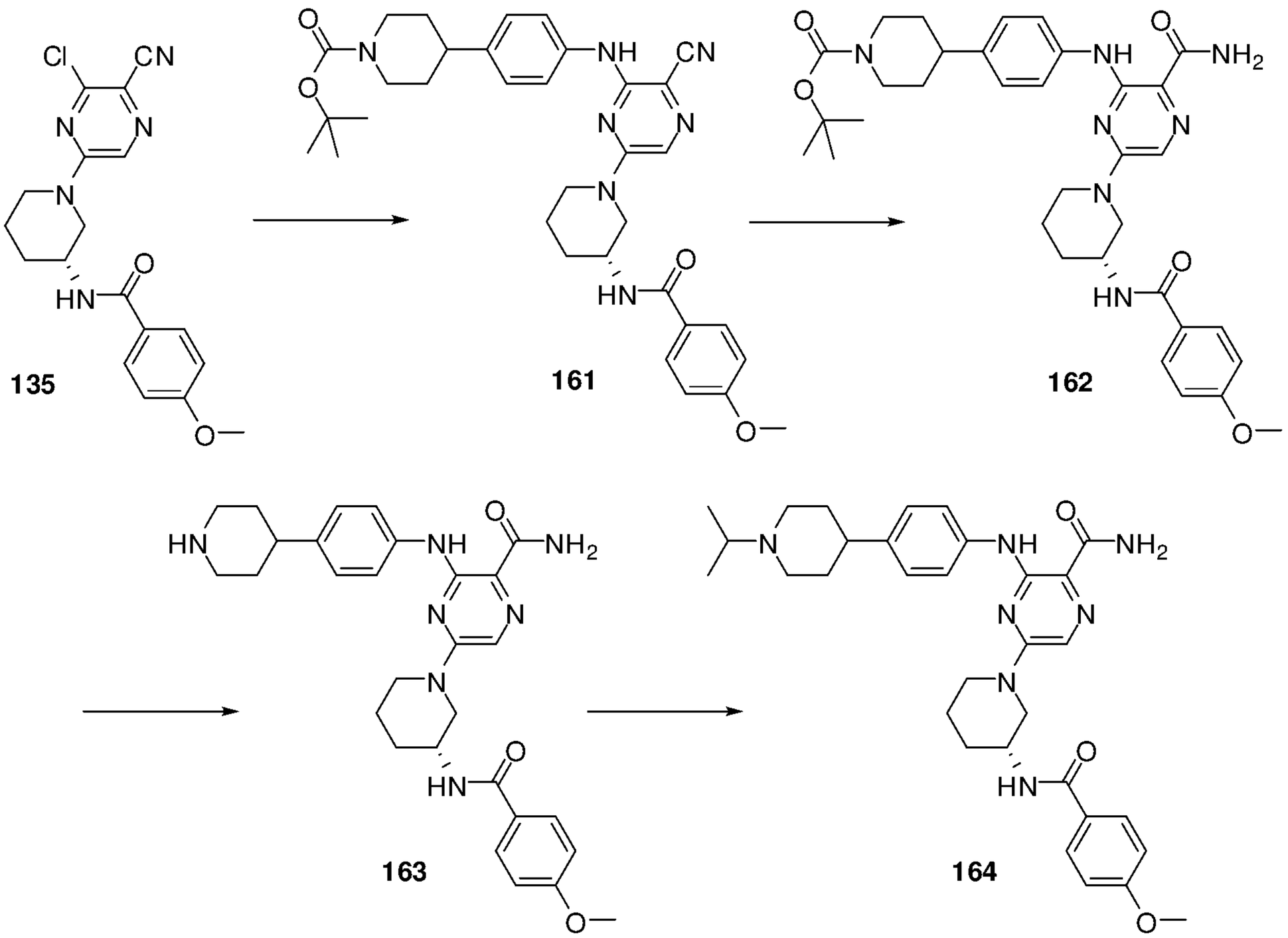
實例133：合成(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(160)



160

以與實例114中所描述類似之方式，使用4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯胺製備(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**160**)。MS $C_{32}H_{39}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 570.2, $(M-H)^-$ 568.3。UV: λ=258, 280, 305, 336, 372 nm。

實例134：合成(R)-3-(4-(1-異丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(164)



將化合物**135** (580 mg，1.56 mmol)、4-(4-胺基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(870 mg，3.12 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (70 mg，0.31 mmol)、BINAP (200 mg，0.31 mmol)、細粉Cs_2CO_3 (2.04 g，6.24 mmol)於80 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其在115℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時。其冷卻至室溫，用300 mL EtOAc稀釋，用力攪拌，且經矽藻土過濾。濾液真空濃縮且使用二氯甲烷中0至5% MeOH，經受急驟管柱，得到化合物**161**。

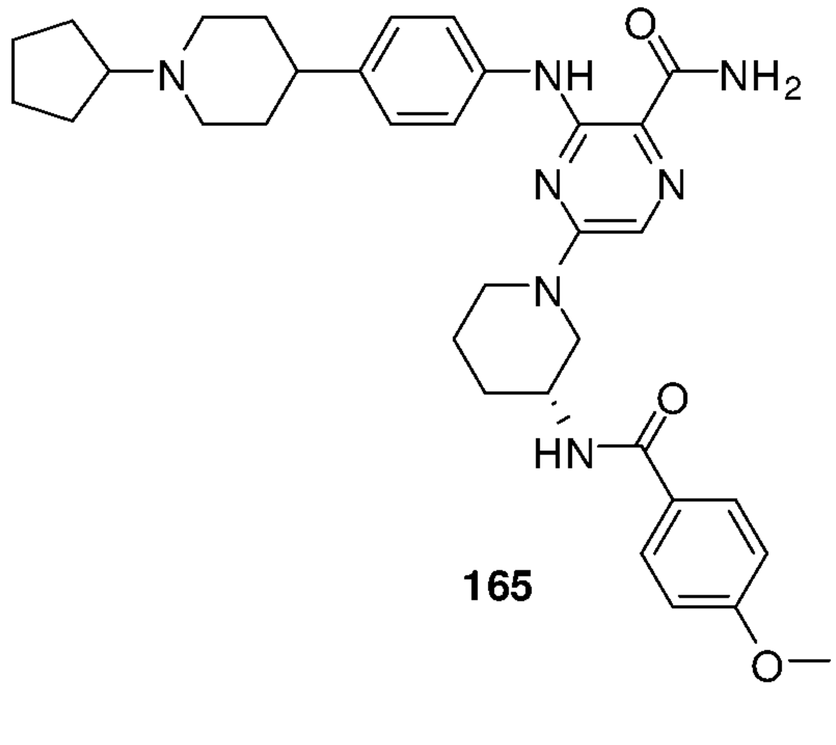
化合物**161**溶解於10 mL DMSO與40 mL MeOH之混合物中且在室溫下攪拌。向其中添加三結晶片之NaOH (約150至300 mg)及10 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌1小時，用10 mL乙腈稀釋。接著向混合物傾倒200 mL水。混合物用力攪拌。固體沈澱藉由過濾分離，用水澈底洗滌且真空乾燥，得到純度優良之化合物**162** (1.00 g)。

在室溫下將化合物**162**用50 mL 「4N HCl之二噁烷溶液」處理隔夜。

混合物真空濃縮且抽吸至乾，得到呈鹽酸鹽形式之(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**163**)。

化合物**163** (70 mg，0.12 mmol)溶解於8 mL 1,2-二氯乙烷及8 mL含DIEA (105 μL，0.60 mmol)之二噁烷中。向其中添加丙酮(180 μL，2.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。向其中添加乙酸(68 μL，1.2 mmol)且接著添加$NaBH(OAc)_3$ (127 mg，0.60 mmol)。混合物攪拌隔夜。其用2 mL水稀釋，真空濃縮，用TFA (0.2 mL)處理且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-異丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**164**) (34 mg)。MS $C_{32}H_{41}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 572.3，$(M-H)^-$ 570.4。UV: λ=258, 279, 305, 335, 372 nm。

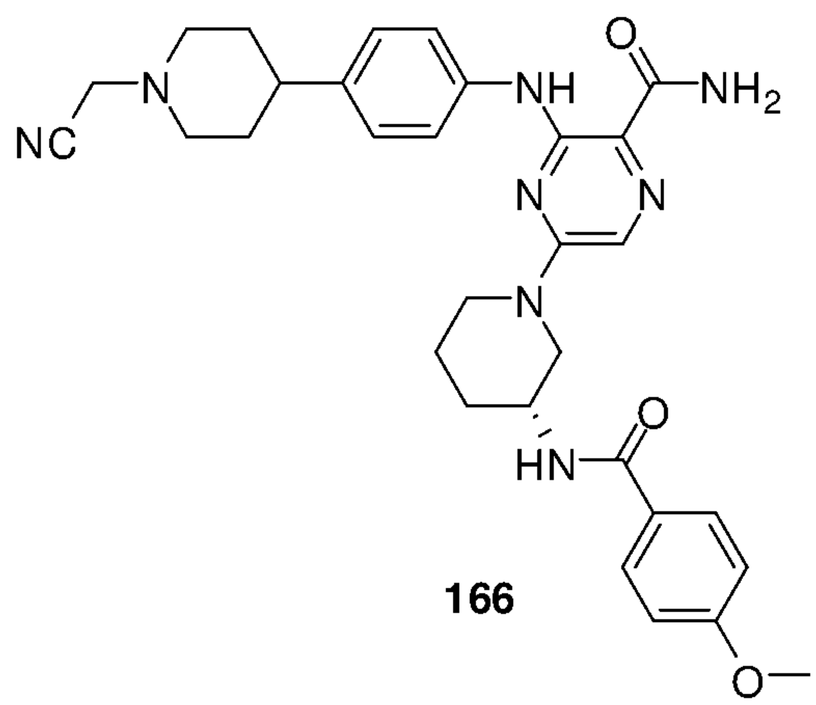
實例135：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(165)



165

以與實例134中所描述類似之方式，使用環戊酮製備(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**165**)。MS $C_{34}H_{43}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 598.3，$(M-H)^-$ 596.4。UV: λ=258, 279, 305, 335, 372 nm。

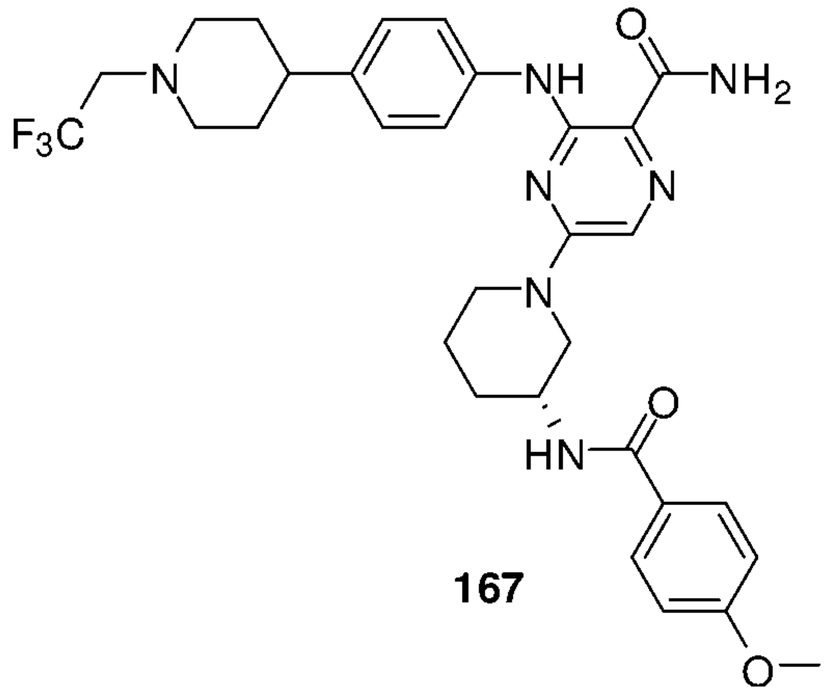
實例136：合成(R)-3-(4-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(166)



166

化合物**163** (50 mg，0.085 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加DIEA (74 μL，0.43 mmol)且接著添加溴乙腈(31 mg，0.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。其用TFA (0.2 mL)酸化且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**166**) (37 mg)。MS $C_{31}H_{36}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 569.2, $(M-H)^-$ 567.3。UV: λ=256, 280, 305, 335, 372 nm。

實例137：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(167)

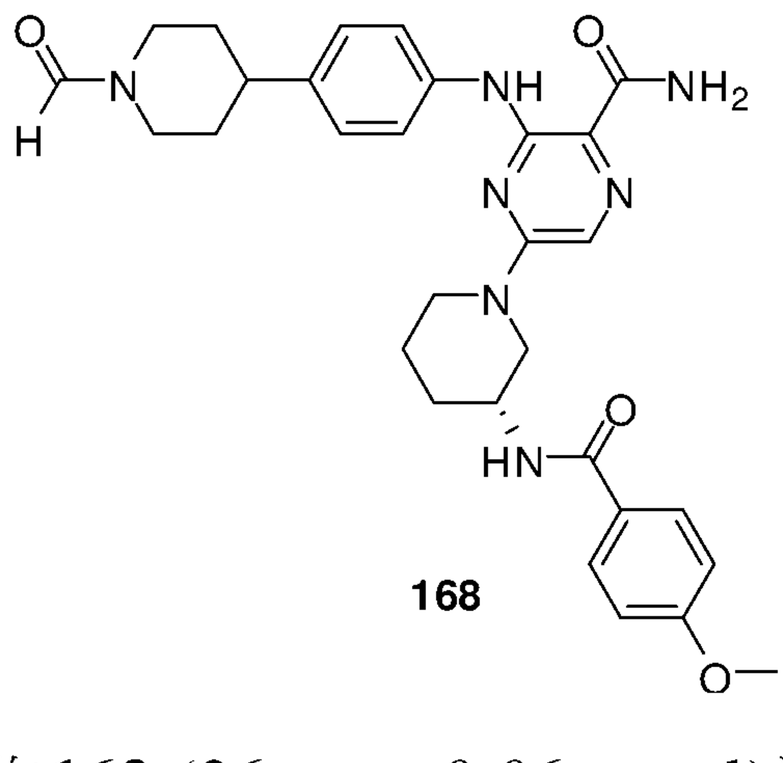


167

化合物**163** (50 mg，0.085 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加DIEA (74 μL，0.43 mmol)且接著添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯

(60 mg，0.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。其用TFA (0.2 mL)酸化且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**167**) (8 mg)。MS $C_{31}H_{36}F_3N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 612.2, $(M-H)^-$ 610.3。UV: λ=305, 335, 372 nm。

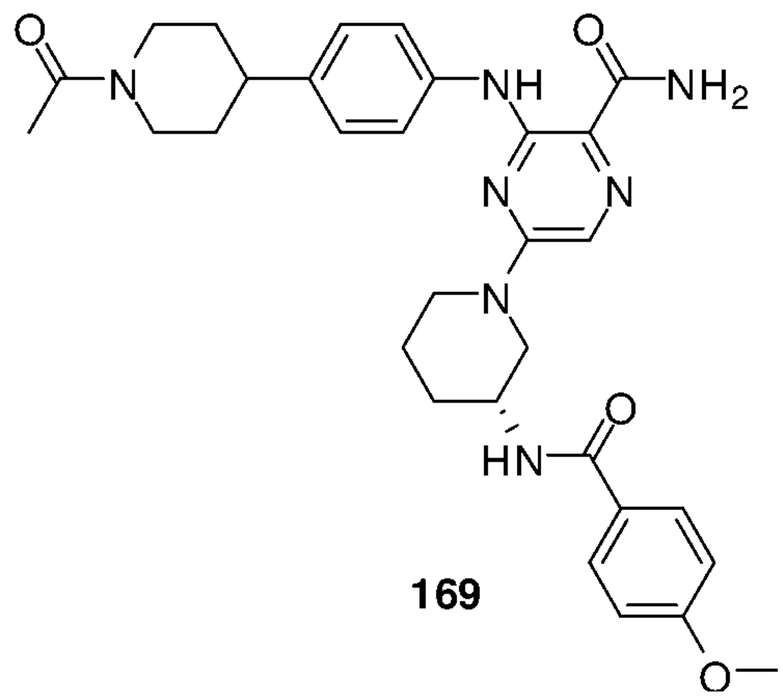
實例138：合成(R)-3-(4-(1-甲醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(168)



168

在密封管中化合物**163** (36 mg，0.06 mmol)溶解於含0.5 mL DIEA之3 mL DMF中。將混合物在130℃下攪拌2天。其冷卻至室溫，用1 mL TFA酸化，且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-甲醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**168**) (9 mg)。MS $C_{30}H_{35}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 558.2, $(M-H)^-$ 556.3。UV: λ=257, 279, 304, 335, 372 nm。

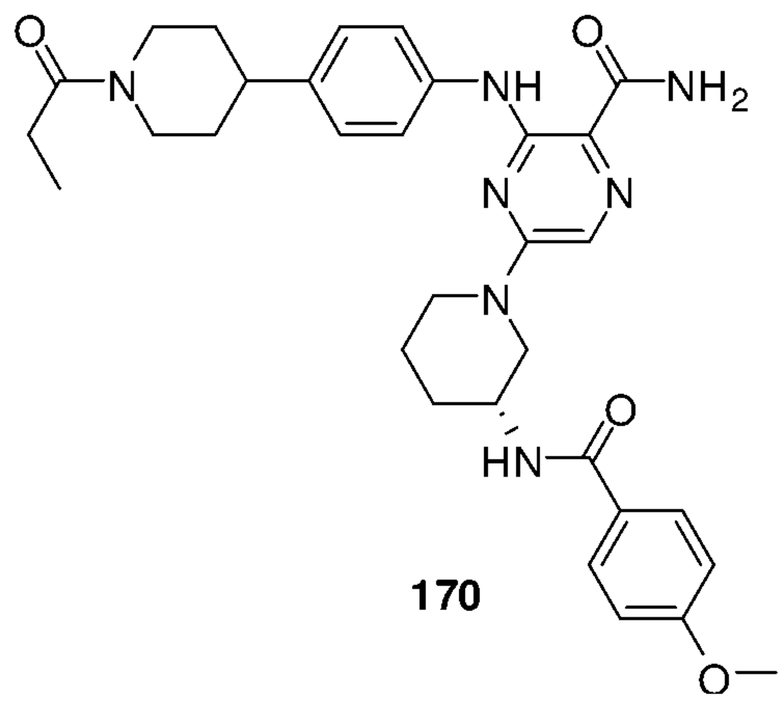
實例139：合成(R)-3-(4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(169)



169

使化合物**163** (42 mg，0.07 mmol)溶解於含1 mL乙酸及1 mL Et_3N之2 mL DMSO中。向混合物添加PyBOP (200 mg，0.38 mmol)。混合物攪拌隔夜，真空濃縮，用TFA (1 mL)酸化，且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**169**) (12 mg)。MS $C_{31}H_{37}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 572.2, $(M-H)^-$ 570.4。UV: λ=257, 279, 304, 335, 372 nm。

實例140：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(170)

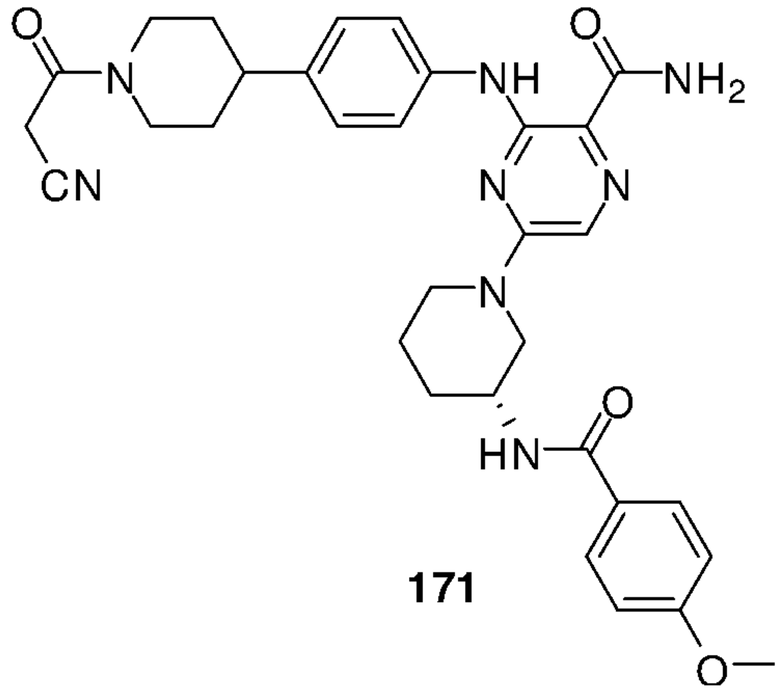


170

化合物**163** (50 mg，0.085 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加DIEA (74 μL，0.425 mmol)且接著添加丙醯氯(23 mg，0.255 mmol)。反應物在10分鐘內使用TFA (0.2 mL)淬滅。混合物直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺

基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**170**)。MS $C_{32}H_{39}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 586.2, $(M-H)^-$ 584.4。UV: λ=257, 279, 304, 335, 372 nm。

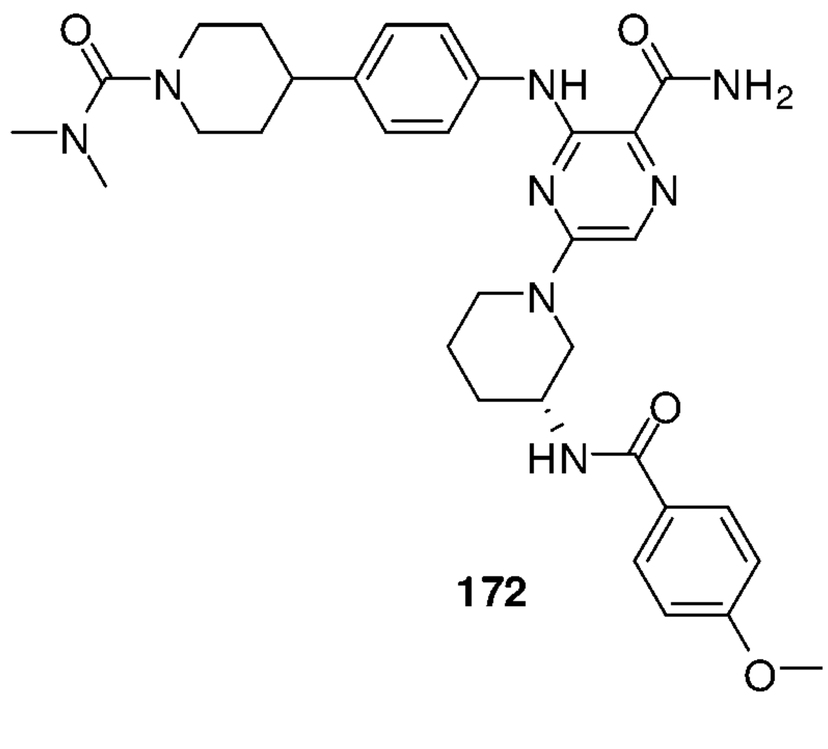
實例141：合成(R)-3-(4-(1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(171)



171

使化合物**163** (50 mg，0.085 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加氰基乙酸(22 mg，0.255 mmol)、DIEA (150 μL，0.85 mmol)且接著添加PyBOP (88 mg，0.17 mmol)。反應物在1.5小時內使用TFA (0.2 mL)淬滅。混合物直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**171**)。MS $C_{32}H_{36}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 597.2, $(M-H)^-$ 595.3。UV: λ=305, 336, 372 nm。

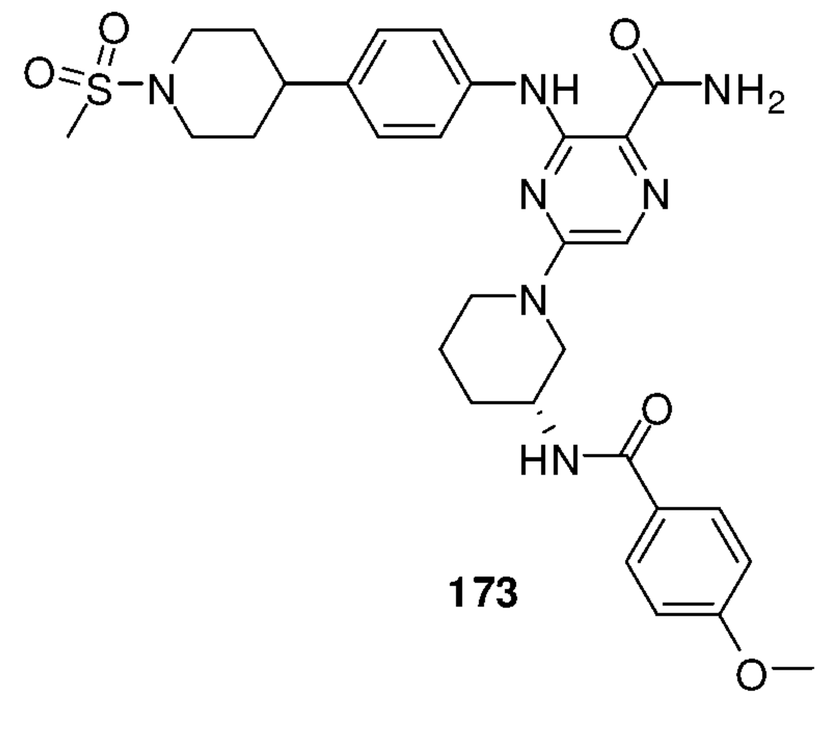
實例142：合成(R)-3-(4-(1-(二甲基胺甲醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(172)



172

化合物**163** (40 mg，0.07 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加DIEA (125 μL，0.71 mmol)且接著添加二甲基胺甲醯氯(20 μL，0.21 mmol)。反應物在1小時內使用TFA (0.2 mL)淬滅。混合物直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-(二甲基胺甲醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**172**) (13 mg)。MS $C_{32}H_{40}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 601.3, $(M-H)^-$ 599.3。UV: λ=257, 279, 304, 336, 372 nm。

實例143：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(173)

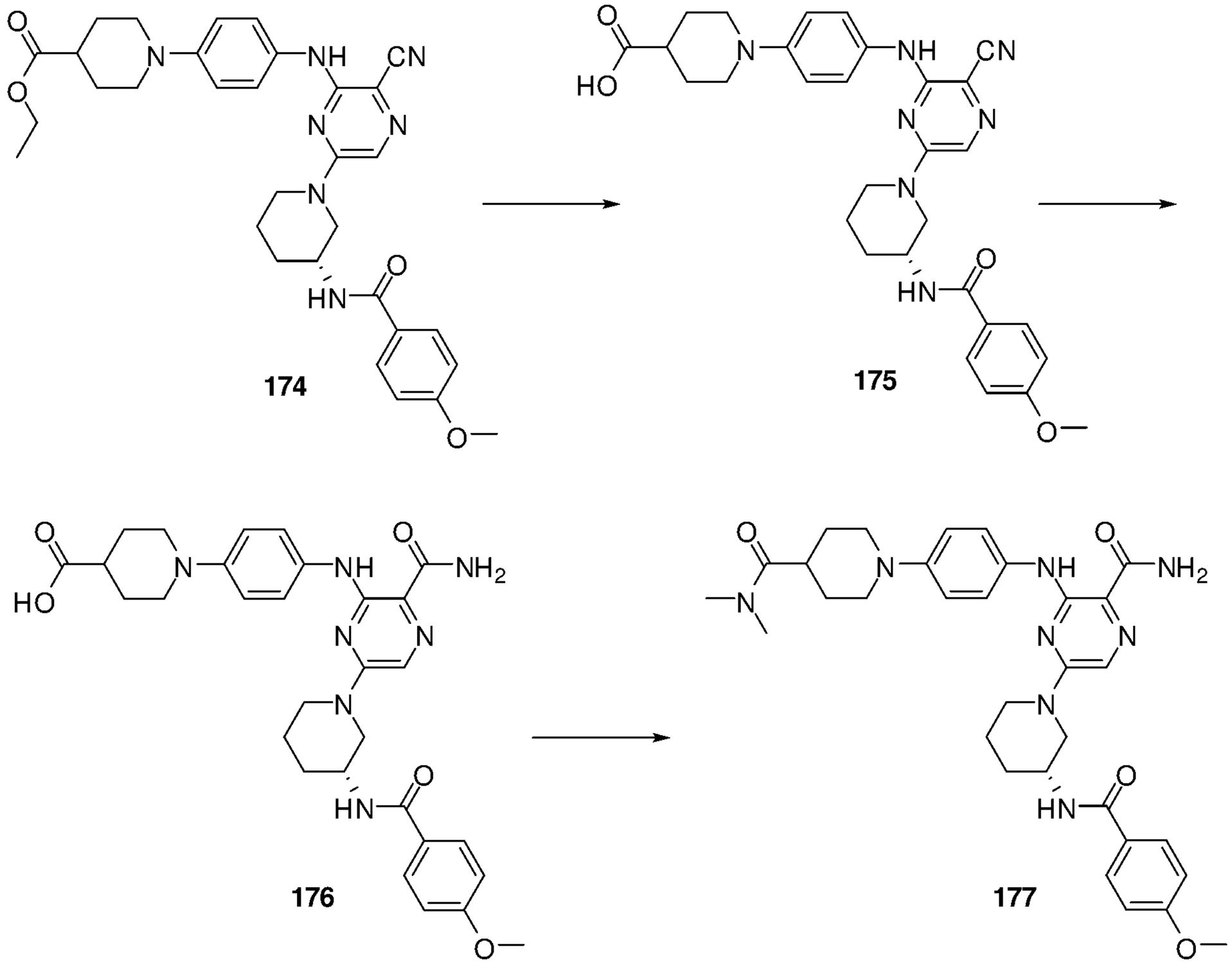


173

使化合物**163** (32 mg，0.056 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加DIEA (60 μL，0.34 mmol)且接著添加甲烷磺醯氯(13 μL，0.17 mmol)。反應物在20分鐘內使用TFA (0.1 mL)淬滅。混合物直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺

基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**173**)。MS $C_{30}H_{37}N_7O_5S$之實驗值$(M+H)^+$ 608.2, $(M-H)^-$ 606.3。UV: λ=304, 335, 372 nm。

實例144：合成(R)-3-(4-(4-(二甲基胺甲醯基)哌啶-1-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(177)

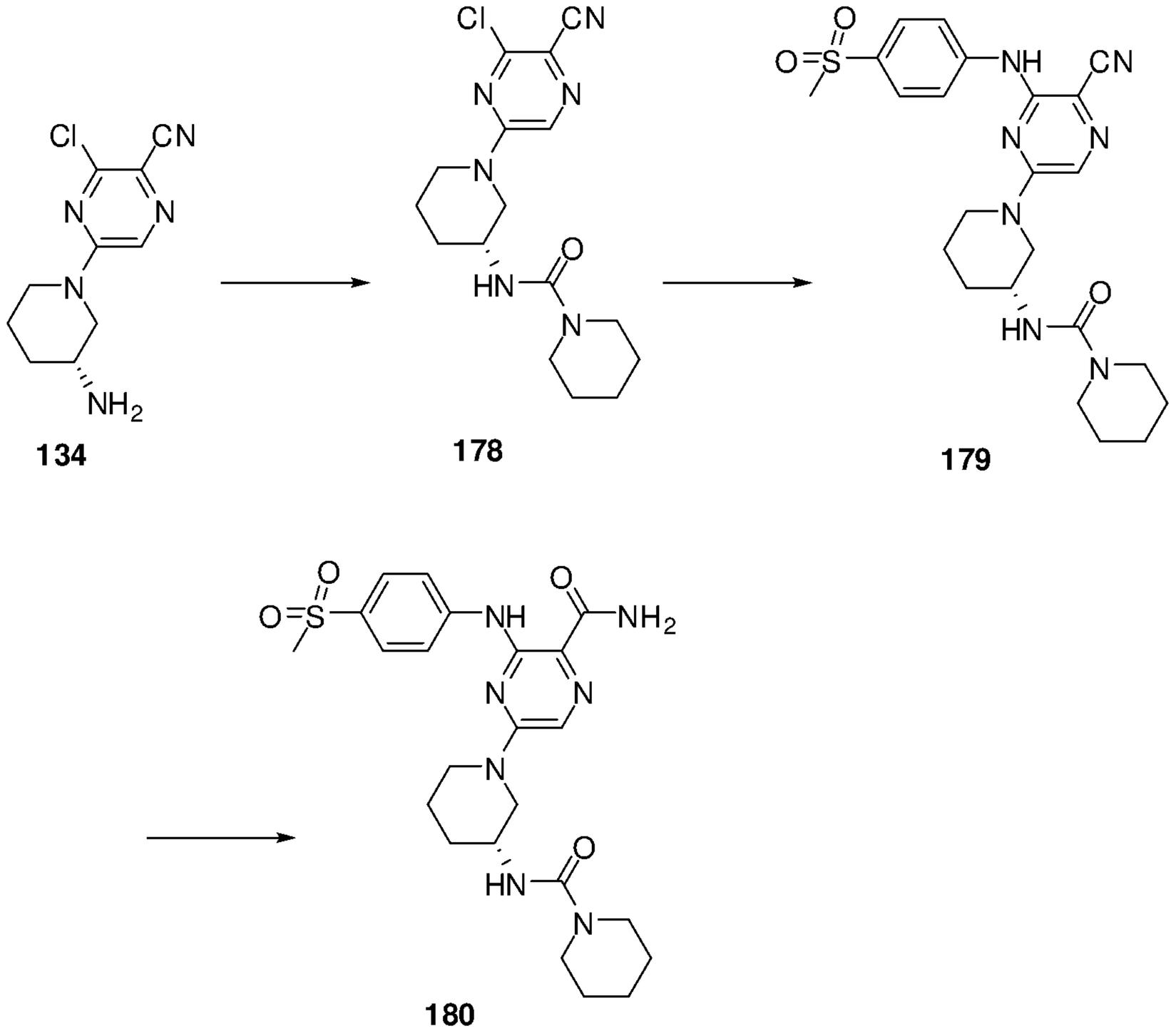


以與實例110中所描述類似之方式，使用1-(4-胺基苯基)哌啶-4-甲酸乙酯製備(R)-1-(4-(3-氰基-6-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)哌啶-4-甲酸乙酯(**174**)。化合物**174** (155 mg，0.27 mmol)溶解於20 mL THF中。向其中添加氫氧化鋰水合物(61 mg，1.5 mmol)及5 mL水。將混合物在室溫下攪拌隔夜且真空濃縮至乾，得到粗化合物**175**。其溶解於15 mL MeOH及3 mL DMSO中。向其中添加NaOH (100 mg)且接著添加2 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫

下攪拌1小時且用乙腈(3 mL)稀釋。將混合物真空濃縮，酸化且進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之化合物**176**。

使化合物**176** (70 mg，0.12 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加二甲基胺(2.0M THF溶液，0.6 mL，1.2 mmol)且接著添加PyBOP (125 mg，0.24 mmol)。混合物攪拌隔夜。其用TFA (1 mL)淬滅且接著直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(4-(二甲基胺甲醯基)哌啶-1-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**177**) (36 mg)。MS $C_{32}H_{40}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 601.2, $(M-H)^-$ 599.4。UV: λ=262, 285, 308, 335, 369 nm。

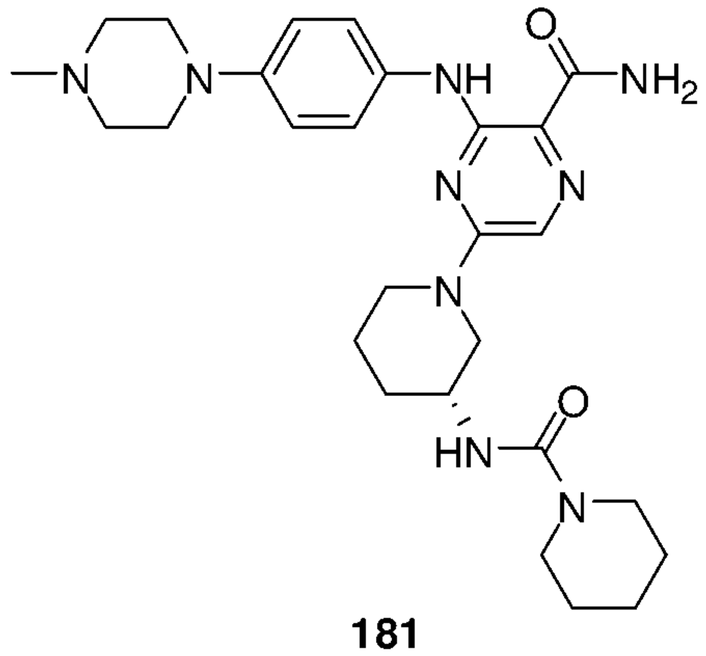
實例145：合成(R)-3-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(180)



使化合物**134** (600 mg，2.2 mmol)溶解於10 mL DMF及10 mL二噁

烷中。向攪拌之溶液中添加DIEA (1.9 mL，11 mmol)且接著逐滴添加1-哌啶羰基氯(550 μL，4.4 mmol)。混合物攪拌隔夜，真空濃縮，溶於200 mL EtOAc中，用鹽水洗滌，乾燥，濃縮且使用二氯甲烷中0至4% MeOH，經受急驟管柱，得到化合物**178** (730 mg，95%)。將化合物**178** (90 mg，0.26 mmol)、4-甲基磺醯基苯胺(133 mg，0.78 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (30 mg，0.13 mmol)、BINAP (81 mg，0.13 mmol)、細粉Cs_2CO_3 (430 mg，1.30 mmol)於15 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其在115℃下在氮氣氛圍下攪拌3小時。其冷卻至室溫，用100 mL EtOAc稀釋，用力攪拌，且經矽藻土過濾。濾液真空濃縮且使用二氯甲烷中0至5% MeOH，經受急驟管柱，得到化合物**179**。化合物**179**溶解於3 mL DMSO與6 mL MeOH之混合物中且在室溫下攪拌。向其中添加一結晶片之NaOH (約50至100 mg)及1 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌1小時，用3 mL乙腈稀釋，且真空濃縮。其用TFAS (0.2 mL)酸化且直接進行逆相製備型HPLC，得到呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**180**) (61 mg)。MS $C_{23}H_{31}N_7O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 502.1, $(M-H)^-$ 500.2。UV: λ=280, 293, 319, 346, 367 nm。

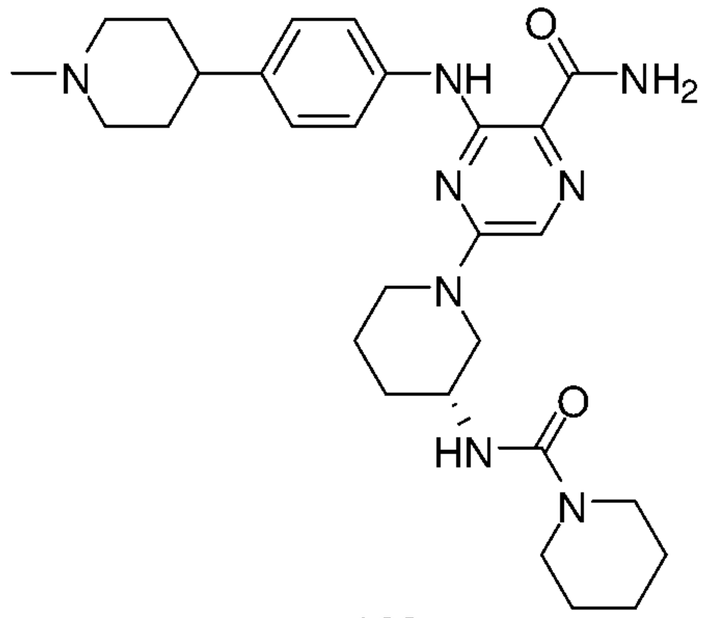
實例146：合成(R)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(181)



181

以與實例145中所描述類似之方式，使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺製備(R)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基胺基)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**181**)。MS $C_{27}H_{39}N_9O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 522.3, $(M-H)^-$ 520.4。UV: λ=310, 346, 373 nm。

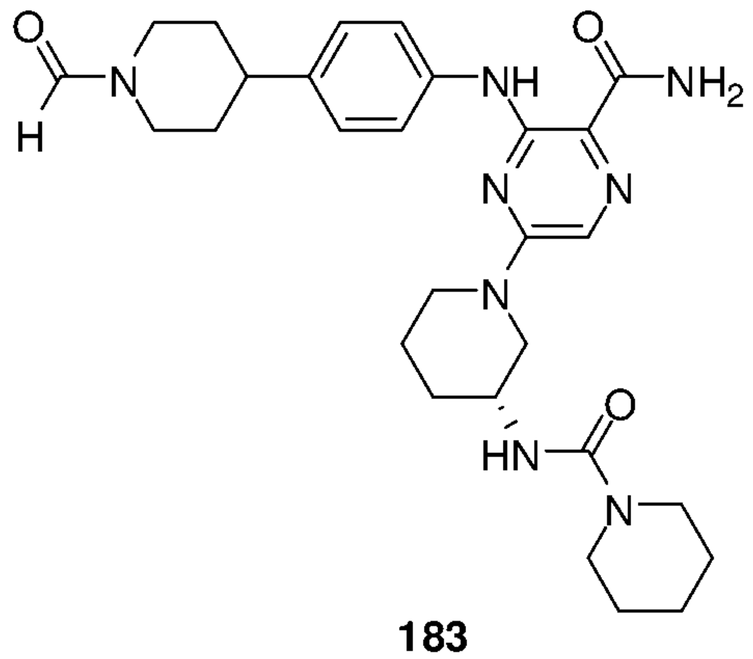
實例147：合成(R)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(182)



182

以與實例145中所描述類似之方式，使用4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺製備(R)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**182**)。MS $C_{28}H_{40}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 521.3, $(M-H)^-$ 519.4。UV: λ=268, 278, 306, 336, 372 nm。

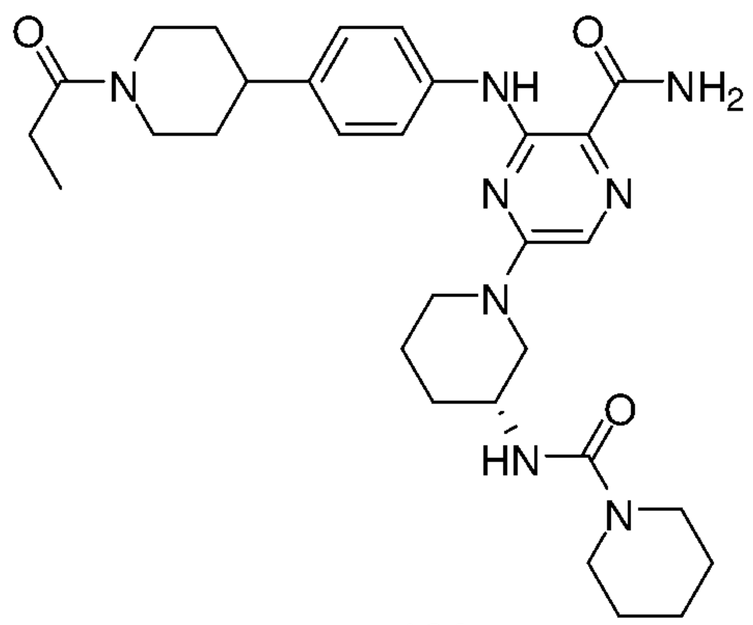
實例148：合成(R)-3-(4-(1-甲醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(183)



183

以與實例138及實例145中所描述類似之方式，製備(R)-3-(4-(1-甲醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**183**)。MS $C_{28}H_{38}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 535.2, $(M-H)^-$ 533.3。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。

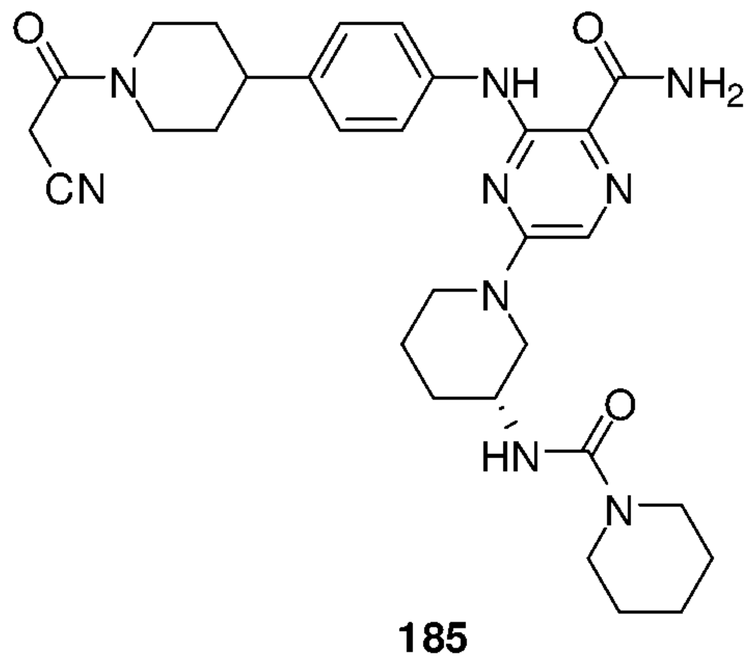
實例149：合成(R)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(184)



184

以與實例140及實例145中所描述類似之方式，製備(R)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**184**)。MS $C_{30}H_{42}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 563.2, $(M-H)^-$ 561.4。UV: λ=268, 277, 305, 336, 372 nm。

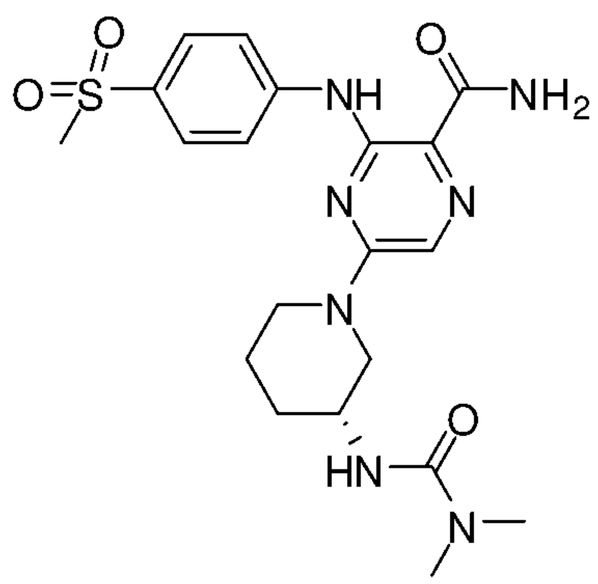
實例150：合成(R)-3-(4-(1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(185)



185

以與實例141及實例145中所描述類似之方式，製備(R)-3-(4-(1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**185**)。MS $C_{30}H_{39}N_9O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 574.2, $(M-H)^-$ 572.4。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。

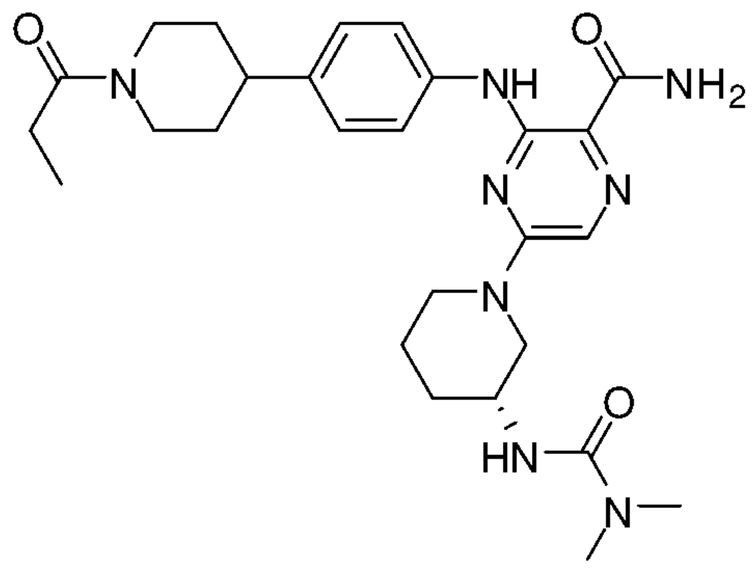
實例151：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(186)



186

以與實例145中所描述類似之方式，使用二甲基胺甲醯氯製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**186**)。MS $C_{20}H_{27}N_7O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 462.1, $(M-H)^-$ 460.2。UV: λ=280, 293, 319, 346, 367 nm。

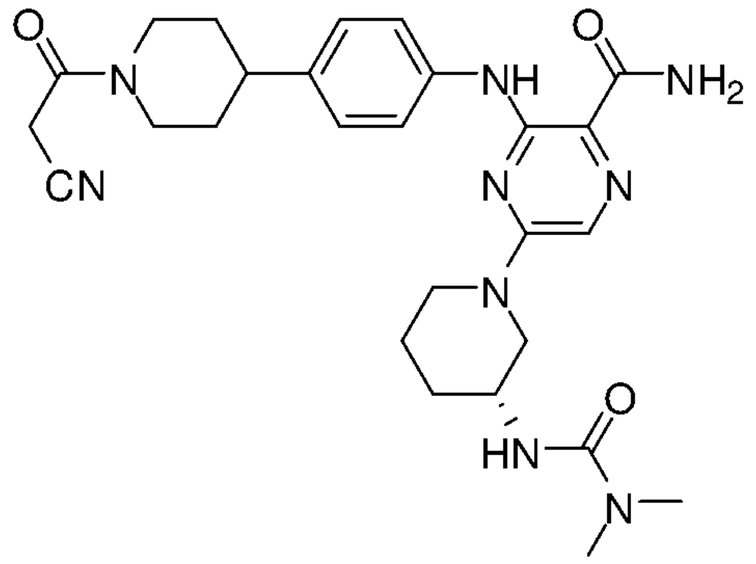
實例152：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(187)



187

以與實例149中所描述類似之方式，使用二甲基胺甲醯氯製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**187**)。MS $C_{27}H_{38}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 523.2, $(M-H)^-$ 521.4。UV: λ=268, 276, 305, 336, 372 nm。

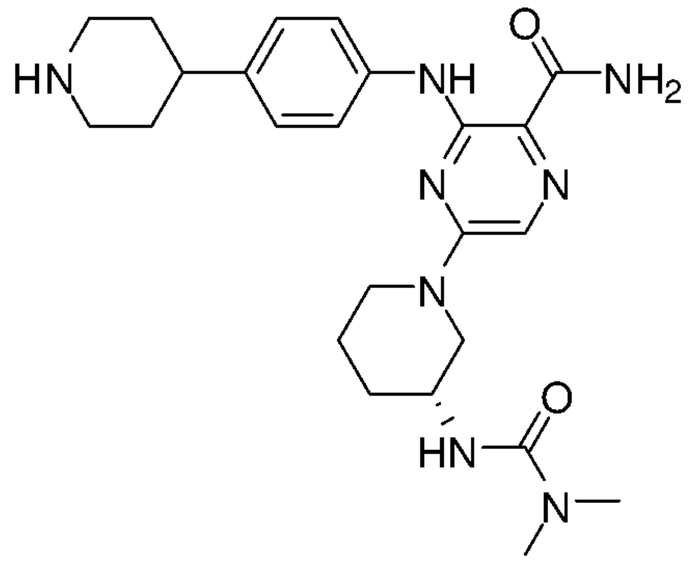
實例153：合成(R)-3-(4-(1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(188)



188

以與實例149中所描述類似之方式，使用二甲基胺甲醯氯製備(R)-3-(4-(1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**188**)。MS $C_{27}H_{35}N_9O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 534.2, $(M-H)^-$ 532.3。UV: λ=268, 277, 305, 336, 372 nm。

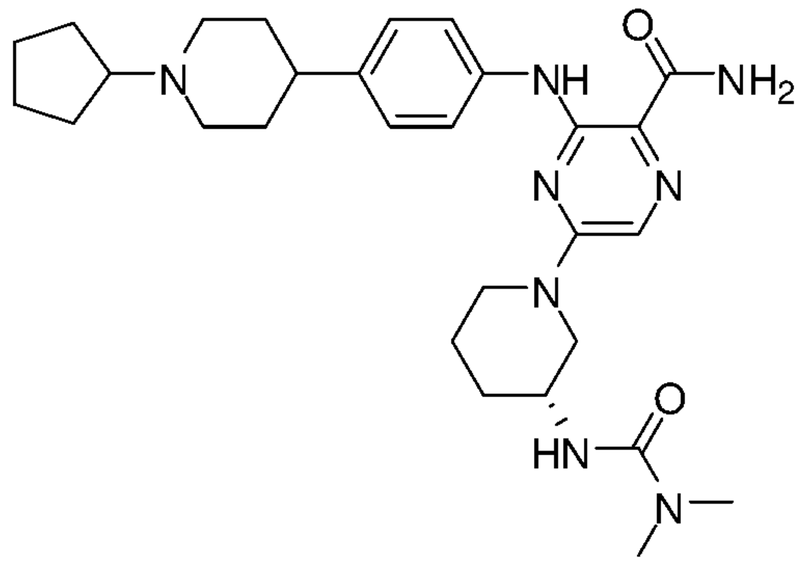
實例154：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(189)



189

以與實例134中所描述類似之方式，使用二甲基胺甲醯氯製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**189**)。MS $C_{24}H_{34}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 467.2, $(M-H)^-$ (弱)。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。

實例155：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(190)

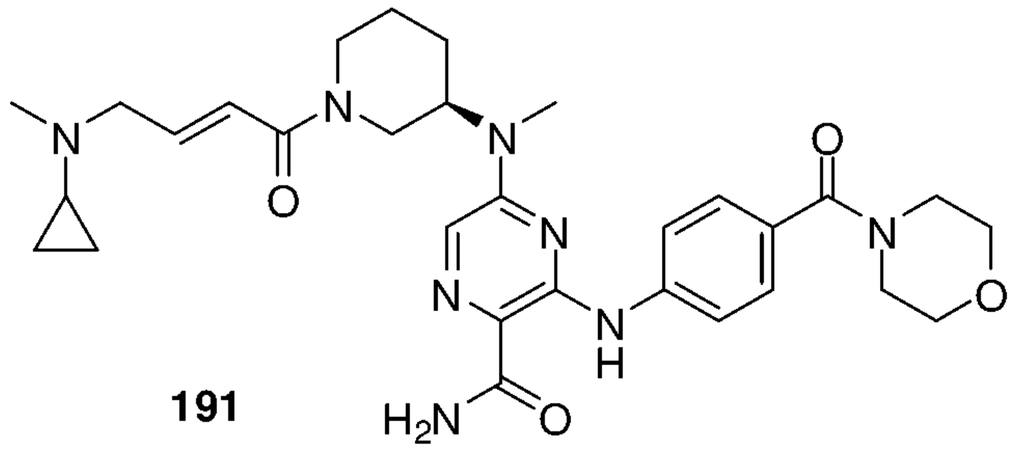


190

以與實例135中所描述類似之方式，使用二甲基胺甲醯氯製備(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**190**)。MS $C_{29}H_{42}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 535.3, $(M-H)^-$ 533.4。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.2 (1H, dd, J=13.0; 3.5 Hz), 4.20 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.56 (1H, m), 3.27-3.10 (4H, m), 2.87 (7H, s), 2.25-2.10 (4H, m), 2.05-

1.85 (7H, m), 1.80-1.65 (5H, m) ppm。

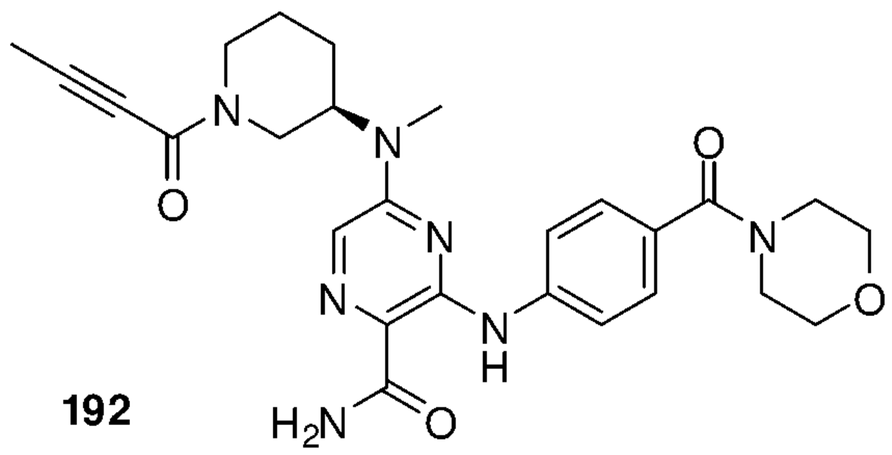
實例156：合成(R,E)-5-((1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基)(甲基)胺基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(191)



191

以與實例75中所描述類似之方式，使用(E)-4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯酸製備(R,E)-5-((1-(4-(環丙基(甲基)胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基)(甲基)胺基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**191**)。MS $C_{30}H_{40}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 577.2, $(M-H)^-$ 575.4。UV: λ=274, 281, 313, 344, 369 nm。

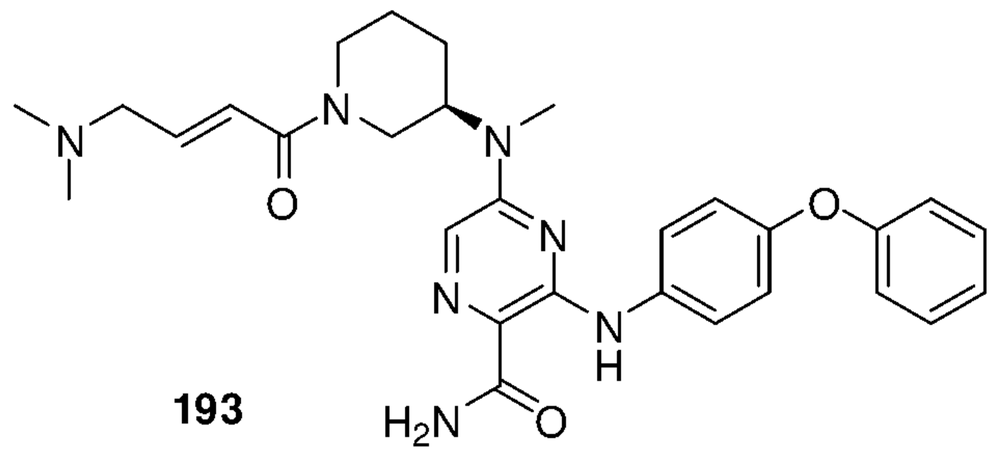
實例157：合成(R)-5-((1-丁-2-炔醯基哌啶-3-基)(甲基)胺基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(192)



192

以與實例75中所描述類似之方式，使用2-丁炔酸製備(R)-5-((1-丁-2-炔醯基哌啶-3-基)(甲基)胺基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**192**)。MS $C_{26}H_{31}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 506.2, $(M-H)^-$ 504.3。UV: λ=313, 342, 369 nm。

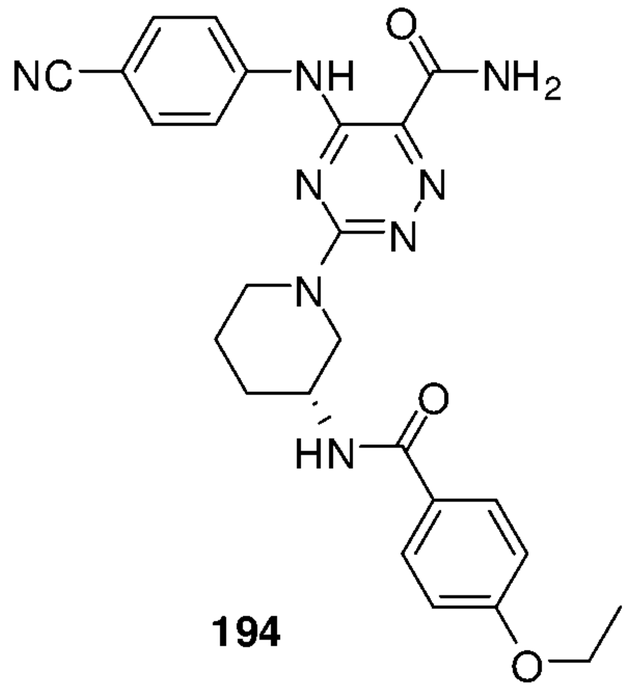
實例158：合成(R,E)-5-((1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基)(甲基)胺基)-3-(4-苯氧基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(193)



193

以與實例75中所描述類似之方式，使用4-苯氧基苯胺製備(R,E)-5-((1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-3-基)(甲基)胺基)-3-(4-苯氧基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**193**)。MS $C_{29}H_{35}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 530.2, $(M-H)^-$ 528.3。UV: λ=265, 274, 302, 335, 372 nm。

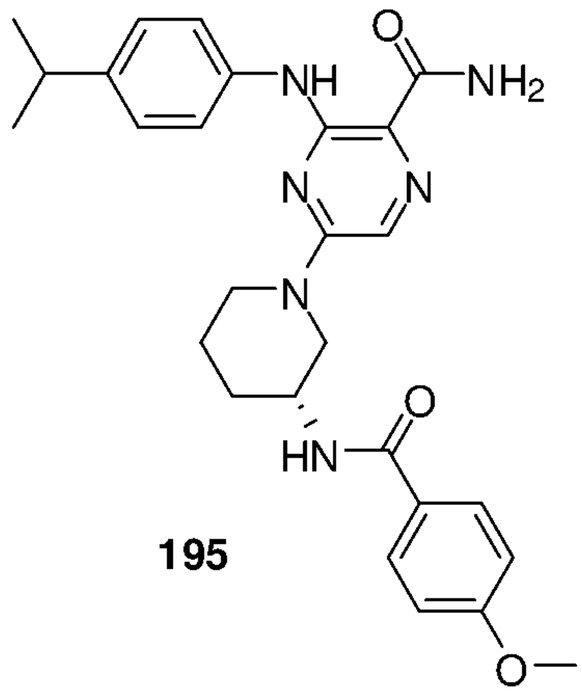
實例159：合成(R)-5-(4-氰基苯基胺基)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(194)



194

以與實例110中所描述類似之方式，使用4-胺基苯甲腈及4-乙氧基苯甲酸製備(R)-5-(4-氰基苯基胺基)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**194**)。MS $C_{25}H_{26}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 487.1, $(M-H)^-$ 485.3。UV: λ=275 nm。

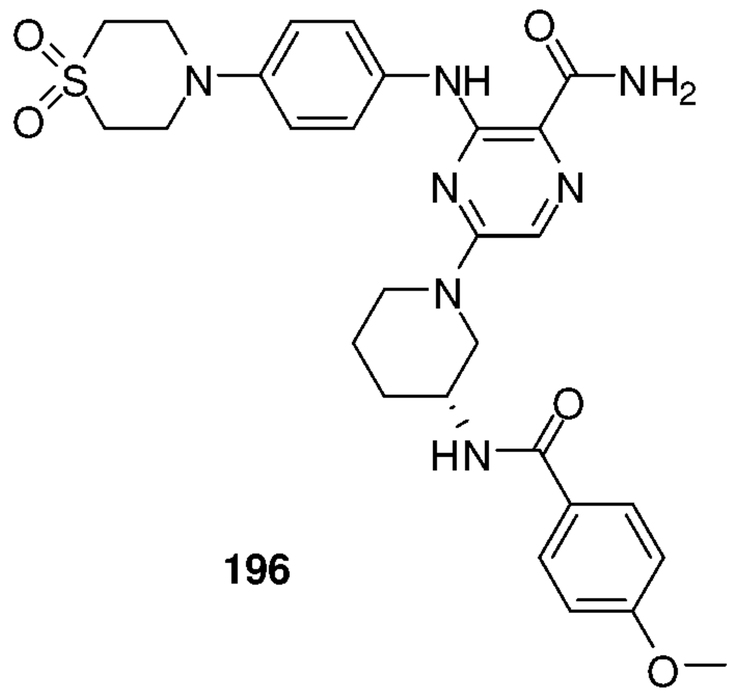
實例160：合成(R)-3-(4-異丙基苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(195)



195

以與實例110中所描述類似之方式，使用4-異丙基苯胺製備(R)-3-(4-異丙基苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**195**)。MS $C_{27}H_{32}N_6O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 489.1, $(M-H)^-$ 487.3。UV: λ=257, 279, 304, 335, 372 nm。

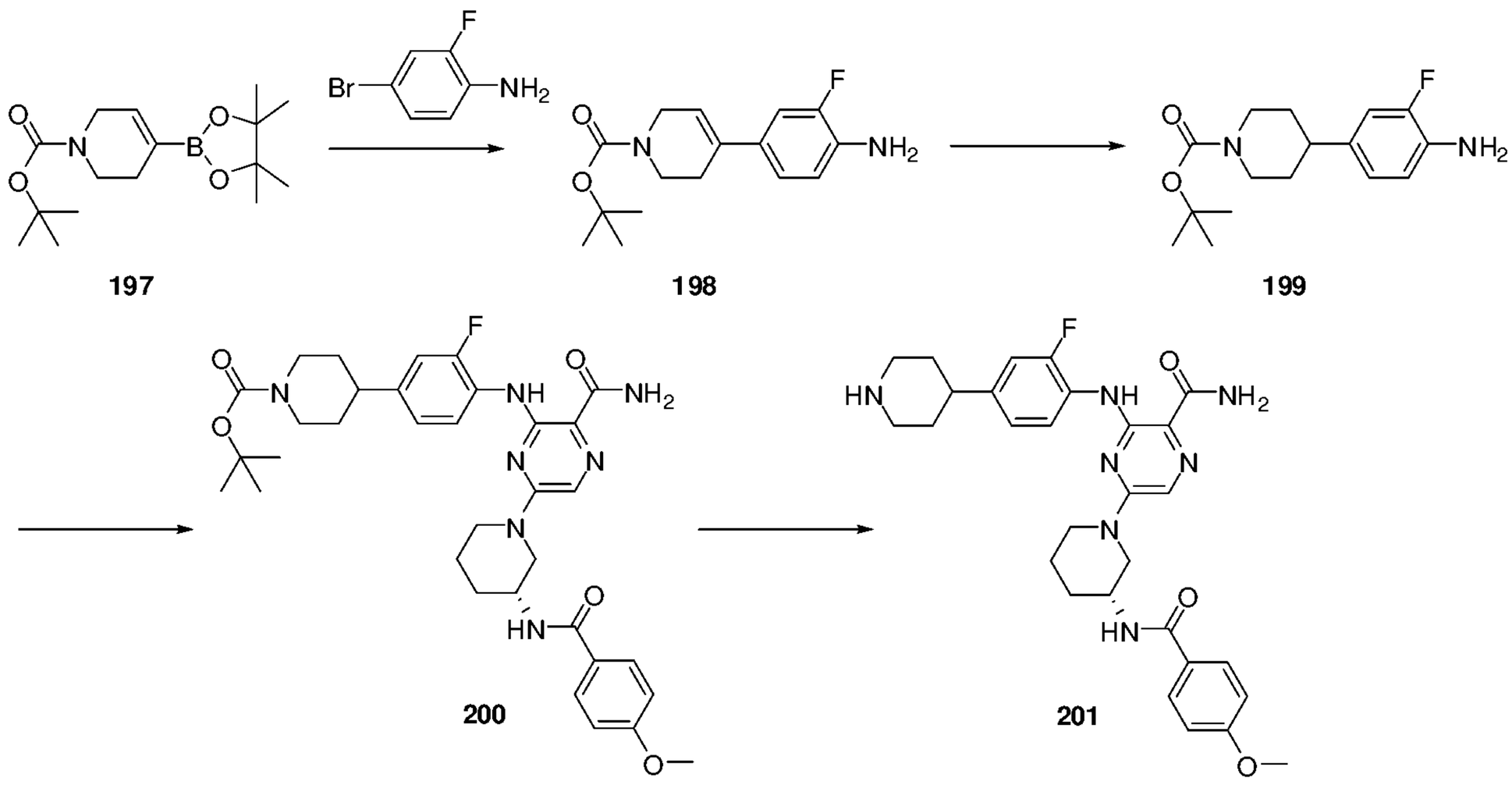
實例161：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(196)



196

以與實例110中所描述類似之方式，使用4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯胺製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-二側氧基硫代嗎啉基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**196**)。MS $C_{28}H_{33}N_7O_5S$之實驗值$(M+H)^+$ 580.1, $(M-H)^-$ 578.2。UV: λ=309, 349, 375 nm。

實例162：合成(R)-3-(2-氟-4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(201)

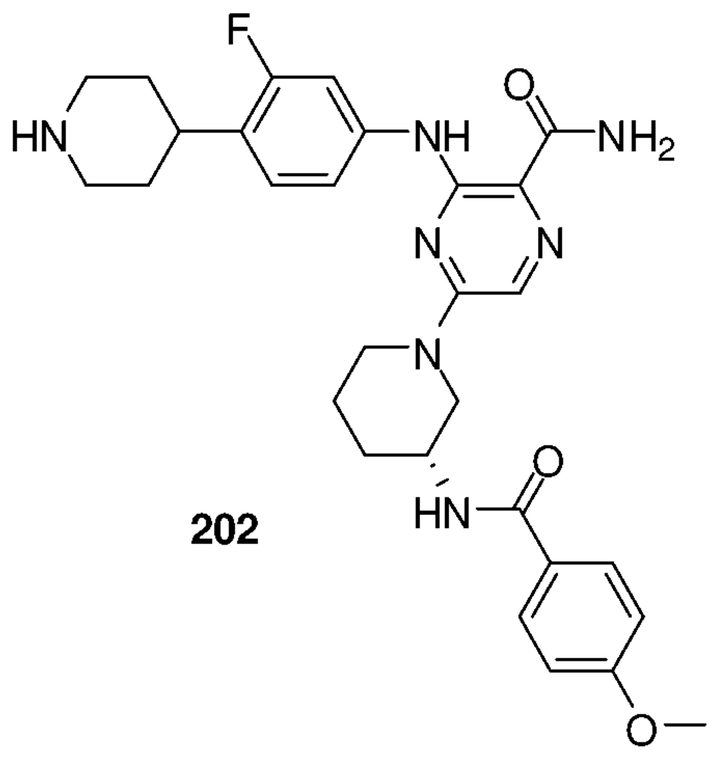


將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**197**，1.95 g，6.32 mmol)、4-溴-2-氟苯胺(1.00 g，5.26 mmol)、Pd(dppf)Cl_2·DCM (0.43 g，0.526 mmol)、K_2CO_3 (1.45 g，10.5 mmol)混合在40 mL二噁烷及20 mL水中。混合物用N_2流脫氣3分鐘且在90℃下在N_2氛圍中攪拌隔夜。混合物冷卻至室溫，真空濃縮，用120 mL EtOAc稀釋，用水洗滌2次，乾燥，濃縮，且使用己烷中0至25% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱，分離4-(4-胺基-3-氟苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(**198**，1.55 g，定量產率)。其溶解於150 mL iPrOH中，且使用氣球用10% Pd/C氫化隔夜。混合物經矽藻土過濾，真空濃縮，得到4-(4-胺基-3-氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**199**)，產率定量。

以與實例110中所描述類似之方式，使用4-(4-胺基-3-氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯製備(R)-4-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)-3-氟苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**200**)。在室溫下將其用1:1 TFA/DCM處理30分鐘，且使用逆相製備型HPLC，使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，分離呈鹽酸

鹽形式之(R)-3-(2-氟-4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**201**)。MS $C_{29}H_{34}FN_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 548.2, $(M-H)^-$ 546.3。UV: λ=257, 280, 306, 334, 369 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 8.34 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.72 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=12.5 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.46 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.86 (3H, m), 3.45 (1H, s), 3.42 (1H, s), 3.25 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.01-1.94 (3H, m), 1.81-1.70 (4H, m) ppm。

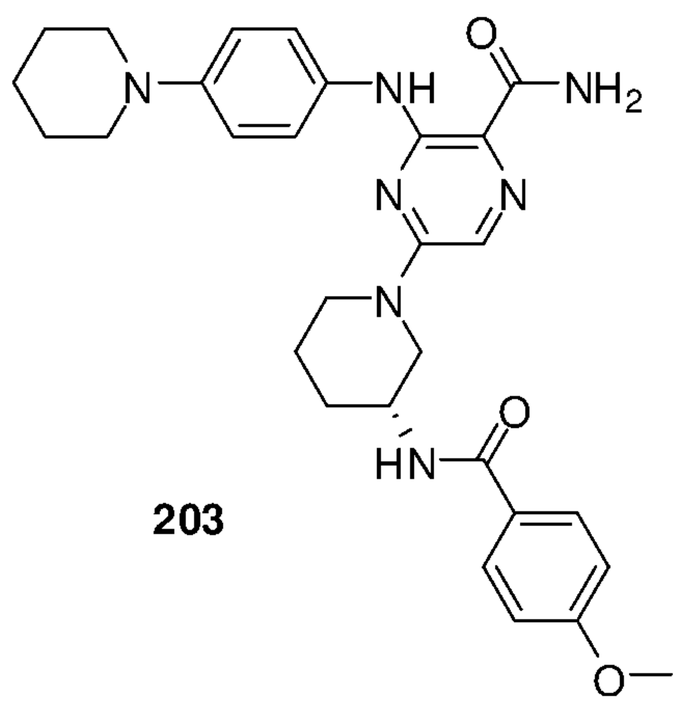
實例163：合成(R)-3-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(202)



202

以與實例162中所描述類似之方式，使用4-溴-3-氟苯胺製備(R)-3-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**202**)。MS $C_{29}H_{34}FN_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 548.2, $(M-H)^-$ 546.3。UV: λ=259, 281, 307, 335, 372 nm。NMR (CD_3OD): δ 7.78 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.71 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=13.5 Hz), 7.27 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.5 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.45 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.86 (3H, m), 3.46 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.13-3.06 (3H, m), 2.13 (1H, m), 2.04-1.86 (5H, m), 1.82-1.70 (2H, m) ppm。

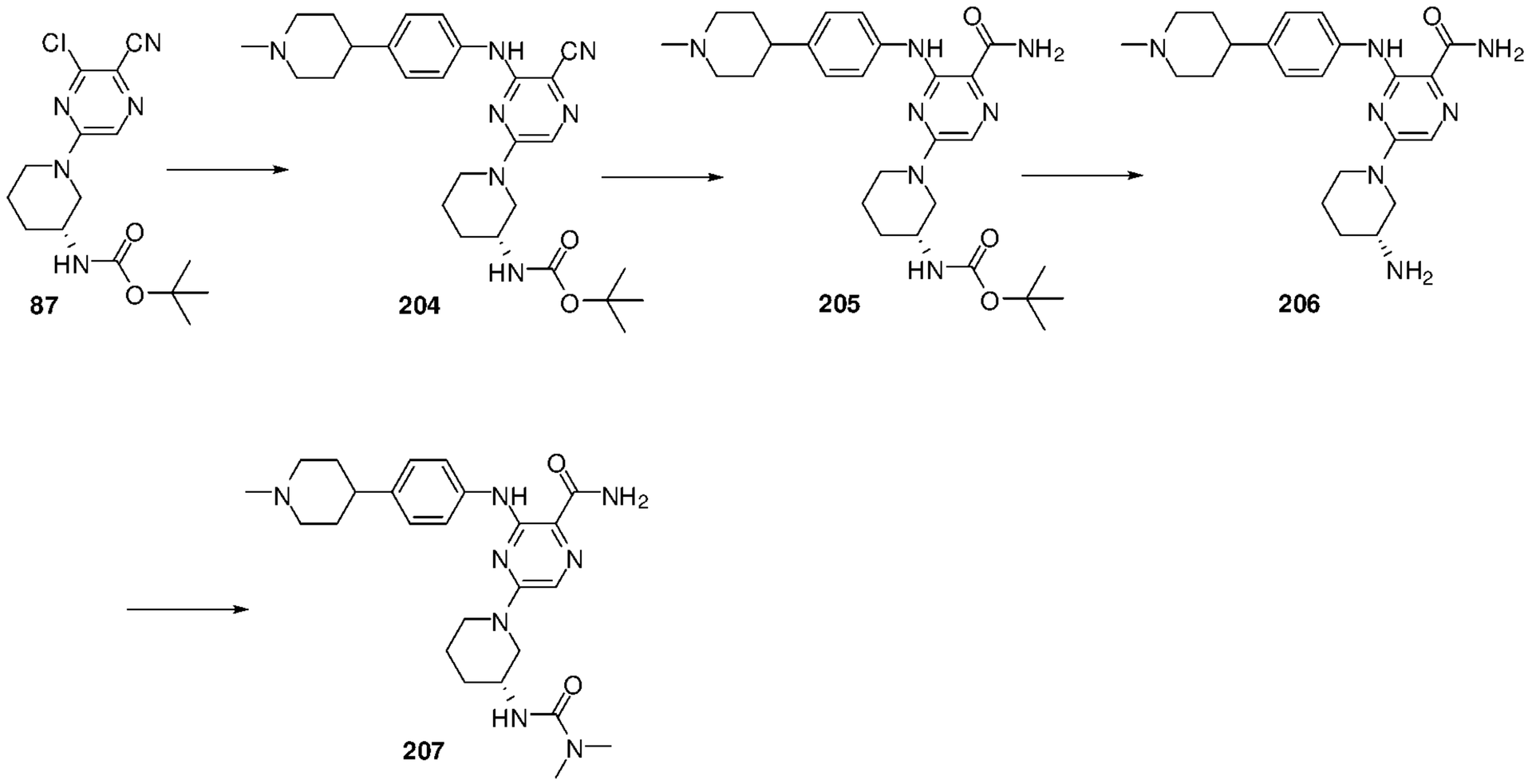
實例164：合成(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-1-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(203)



203

以與實例110中所描述類似之方式，使用4-(哌啶-1-基)苯胺製備(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-1-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**203**)。MS $C_{29}H_{35}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 530.4。UV: λ=261, 285, 308, 335, 369 nm。NMR (CD_3OD): δ 7.83 (4H, m), 7.76 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.00 (2H, d, J= 9.0 Hz), 4.52 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.13 (1H, m), 3.86 (3H, m), 3.46 (2H, m), 3.22 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.01-1.94 (6H, m), 1.84-1.69 (3H, m) ppm。

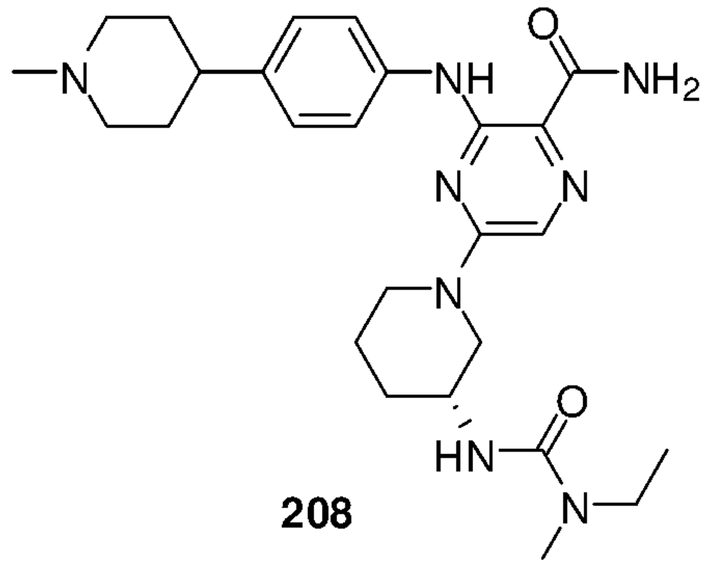
實例165：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



將(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**87**，240 mg，0.71 mmol)、4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺(280 mg，1.42 mmol)、細粉碳酸銫(930 mg，2.84 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (32 mg，0.14 mmol)、BINAP (88 mg，0.14 mmol)於20 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌2小時。混合物冷卻至室溫，用100 mL EtOAc稀釋，且過濾。濾液真空濃縮且使用氯仿中0至15% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-1-(5-氰基-6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**204**)，產率>90%。其溶解於30 mL MeOH及3 mL DMSO中。向其中添加兩個NaOH固體珠粒(約200 mg)且接著添加1 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌2小時，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，且旋轉蒸發濃縮。將殘餘物用120 mL EtOAc稀釋，用水洗滌，真空濃縮至乾，得到粗(R)-1-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**205**)。將其用40 mL市售4N HCl之二噁烷處理40分鐘且真空濃縮，得到粗(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(206)鹽酸鹽。粗206鹽酸鹽

(60 mg，0.12 mmol)溶解於3 mL DMF中。向其中添加DIEA (210 μL，1.2 mmol)及二甲基胺甲醯氯(34 μL，0.36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用0.3 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**207**) (36 mg)。MS $C_{25}H_{36}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 481.2, $(M-H)^-$ 479.3。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。

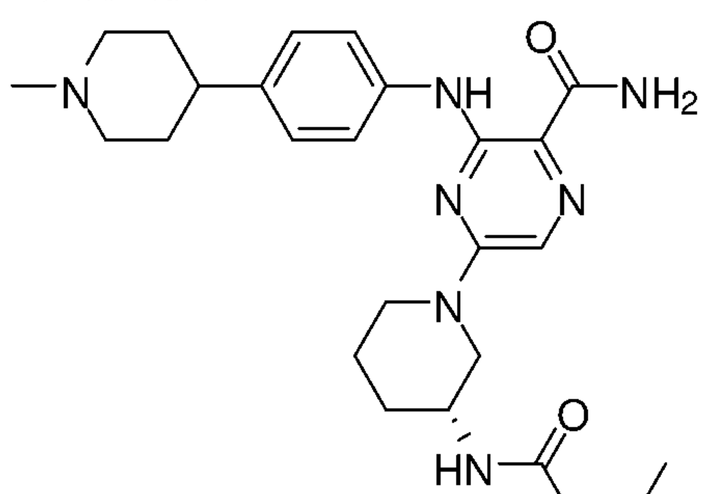
實例166：合成(R)-5-(3-(3-乙基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



208

以與實例165中所描述類似之方式，使用乙基(甲基)胺甲醯氯製備(R)-5-(3-(3-乙基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**208**)。MS $C_{26}H_{38}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 495.2, $(M-H)^-$ 493.3。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。

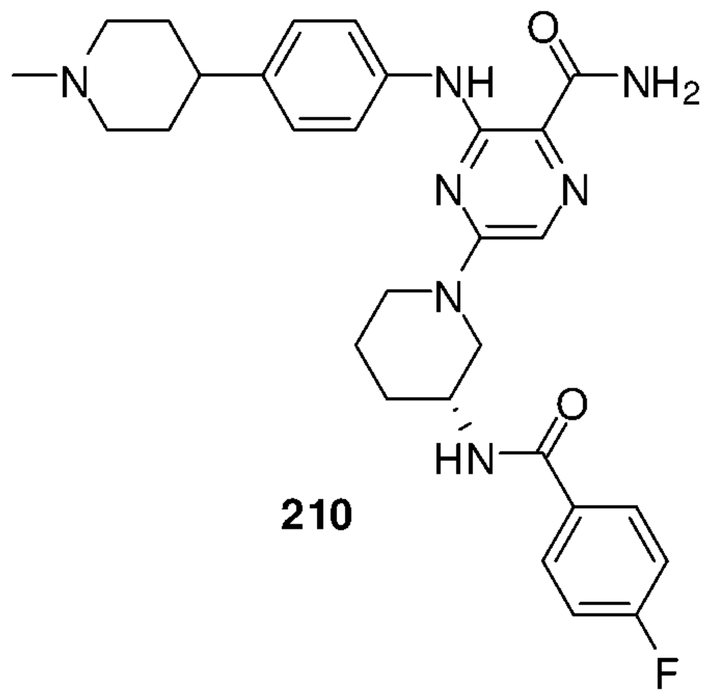
實例167：合成(R)-5-(3-(3,3-二乙基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



209

以與實例165中所描述類似之方式，使用二乙基胺甲醯氯製備(R)-5-(3-(3,3-二乙基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**209**)。MS $C_{27}H_{40}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 509.2, $(M-H)^-$ 507.4。UV: λ=267, 277, 306, 336, 372 nm。

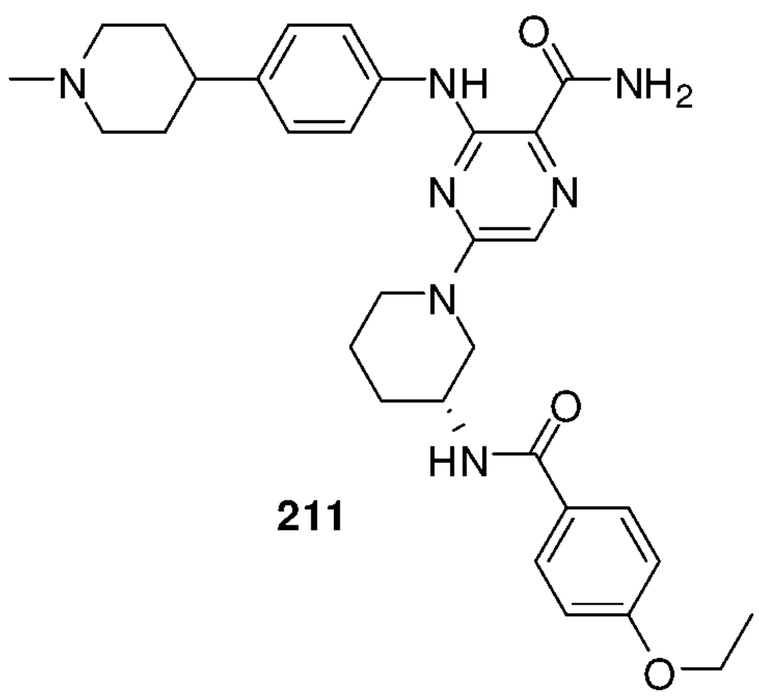
實例168：合成(R)-5-(3-(4-氟苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



210

以與實例165中所描述類似之方式，使用4-氟苯甲醯氯製備(R)-5-(3-(4-氟苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**210**)。MS $C_{29}H_{34}FN_7O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 532.1, $(M-H)^-$ 530.3。UV: λ=266, 276, 305, 336, 372 nm。

實例169：合成(R)-5-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

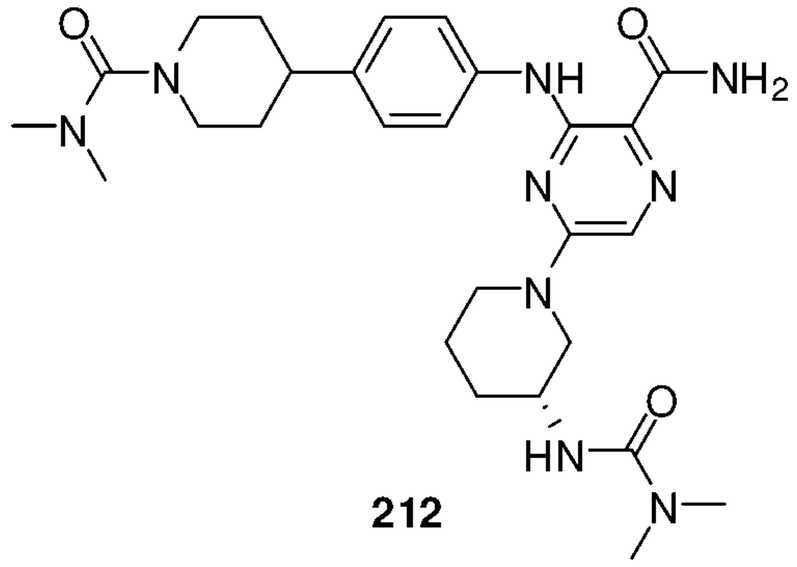


211

以與實例165中所描述類似之方式，使用4-乙氧基苯甲酸及

PyBOP製備(R)-5-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**210**)。MS $C_{31}H_{39}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 558.2, $(M-H)^-$ 556.3。UV: λ=259, 280, 305, 336, 372 nm。

實例170：合成(R)-3-(4-(1-(二甲基胺甲醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

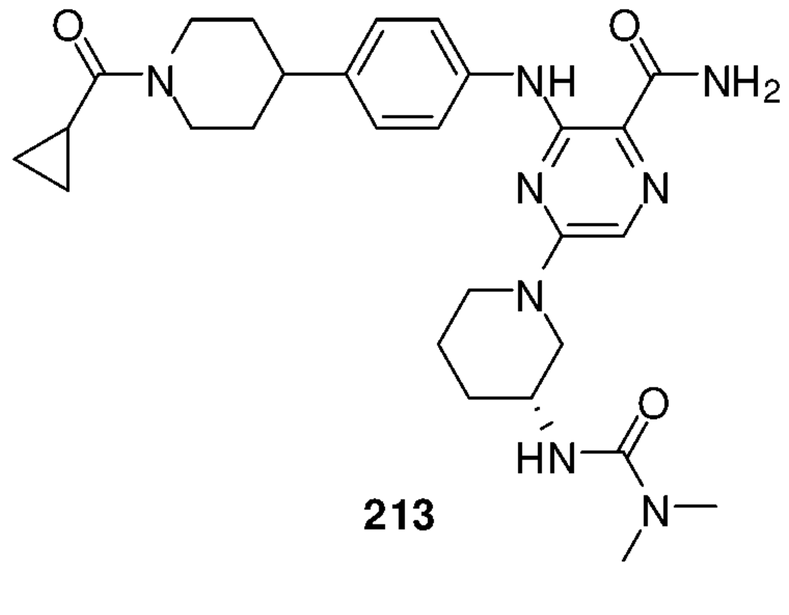


212

使(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(189) TFA鹽(115 mg，0.20 mmol)溶解於4 mL NMP中。向其中添加DIEA (350 μL，2.0 mmol)且接著添加二甲基胺甲醯氯(55 μL，0.60 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用0.5 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-(二甲基胺甲醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**207**) (90mg)。MS $C_{27}H_{39}N_9O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 538.7, $(M-H)^-$ 536.3。UV: λ=267, 276, 305, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.62 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.33 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.80-3.73 (3H, m), 3.19 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.93 (2H, m), 2.89 (6H, s), 2.88 (6H, s), 2.67 (1H, m) 2.02 (1H, m), 1.88-1.82 (3H, m), 1.72-1.62 (4H, m) ppm。

實例171：合成(R)-3-(4-(1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-

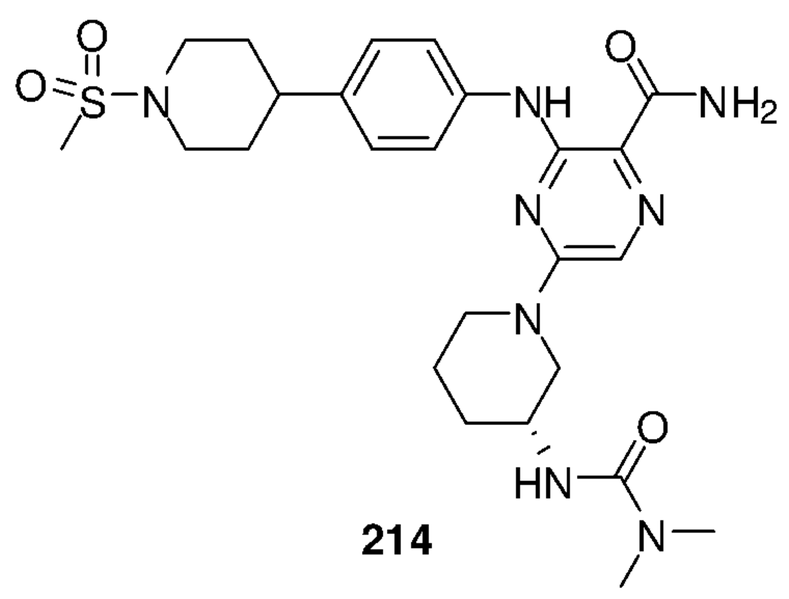
(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



213

以與實例170中所描述類似之方式，使用環丙烷羰基氯製備(R)-3-(4-(1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**213**)。MS $C_{28}H_{38}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 535.7, $(M-H)^-$ 533.3。UV: λ=268, 277, 305, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.62 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.65 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.35 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.79 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.87 (2H, m), 1.70-1.55 (4H, m), 0.89 (2H, m), 0.82 (2H, m) ppm。

實例172：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

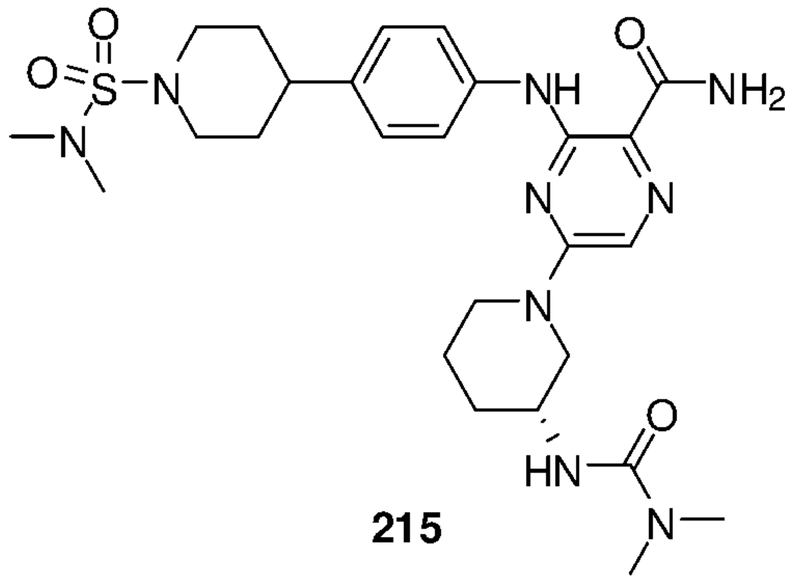


214

以與實例170中所描述類似之方式，使用甲烷磺醯氯製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)苯基胺

基)吡嗪-2-甲醯胺(**214**)。MS $C_{25}H_{36}N_8O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 545.6, $(M-H)^-$ 543.2。UV: λ=268, 276, 305, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.35 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.84 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.89 (6H, s), 2.86 (3H, s), 2.85-2.80 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.96 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.66 (2H, m) ppm。

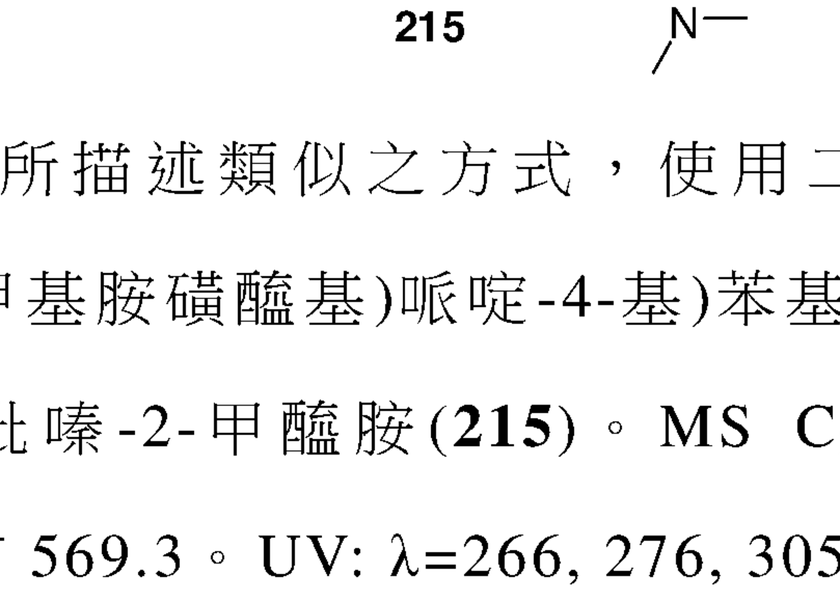
實例173：合成(R)-3-(4-(1-(N,N-二甲基胺磺醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



215

以與實例170中所描述類似之方式，使用二甲基胺磺醯氯製備(R)-3-(4-(1-(N,N-二甲基胺磺醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**215**)。MS $C_{26}H_{39}N_9O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 571.8, $(M-H)^-$ 569.3。UV: λ=266, 276, 305, 335, 373 nm。

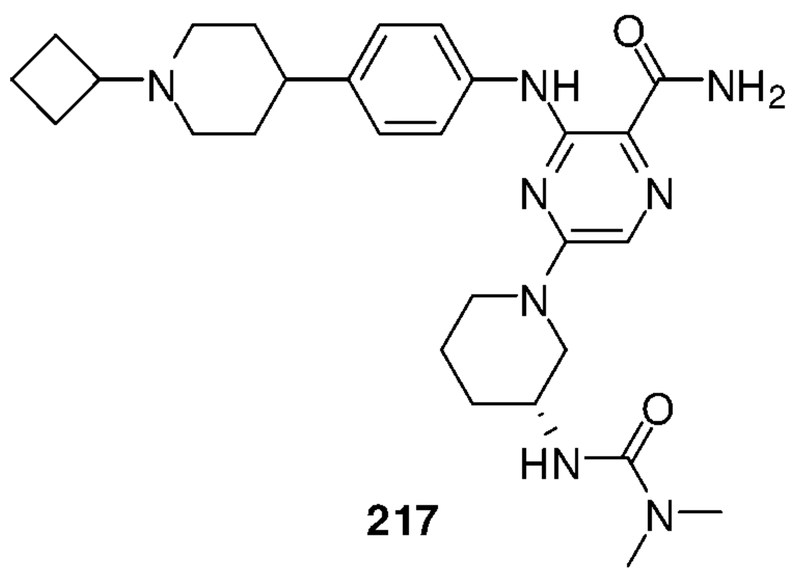
實例174：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



216

在密封管中使(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**189**)鹽酸鹽(44 mg，0.082 mmol)溶解於4 mL NMP中。向其中添加DIEA (150 μL，0.82 mmol)且接著添加2-氟吡啶(35 μL，0.41 mmol)。將混合物在120℃下攪拌3小時，用0.5 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(216)。MS $C_{29}H_{37}N_9O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 544.4。UV: λ=307, 344, 370 nm。

實例175：合成(R)-3-(4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

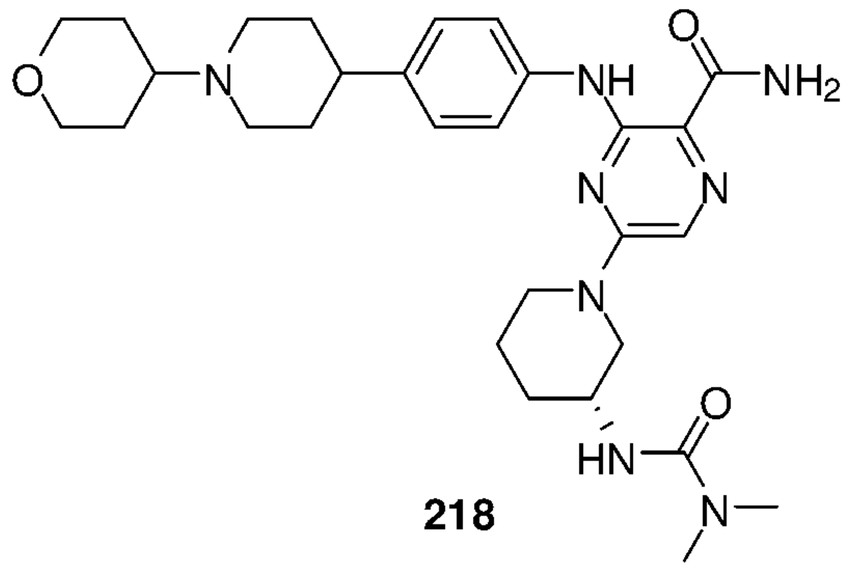


217

使(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**189**) TFA鹽(115 mg，0.20 mmol)溶解於含DIEA (175 μL，1.0 mmol)之10 mL二噁烷及10 mL 1,2-二氯乙烷(DCE)中。向其中添加環丁酮(450 μL，6.0 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。向其中添加HOAc (112 μL，2.0 mmol)且接著添加$NaBH(OAc)_3$ (212 mg，1.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用10 mL MeOH稀釋，真空濃縮，用0.5 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式

之(R)-3-(4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(217) (73mg)。MS $C_{28}H_{40}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 521.7, $(M-H)^-$ 519.3。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.29 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.60 (1H, s), 3.57 (1H, s), 3.30-3.20 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.87 (6H, s), 2.86 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.90 (5H, m), 1.67 (2H, m) ppm。

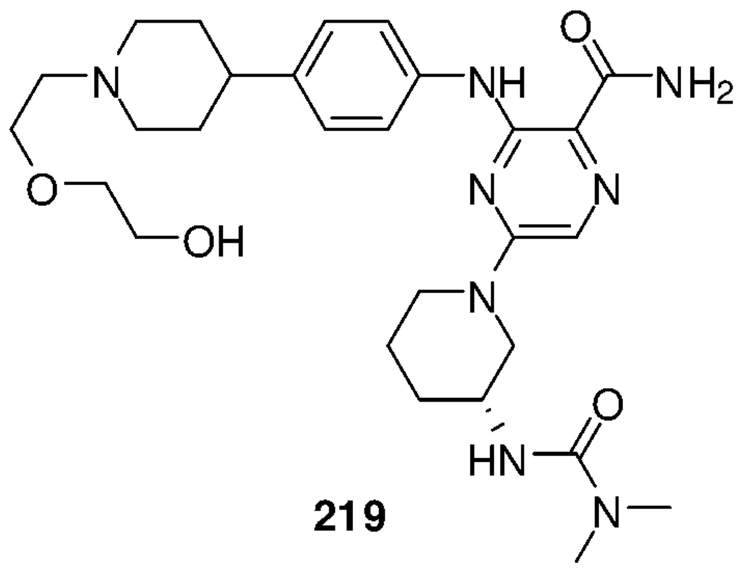
實例176：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



218

以與實例175中所描述類似之方式，使用二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(218)。MS $C_{29}H_{42}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 551.5。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。亦發現化合物**219**，(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺，且作為副產物分離。

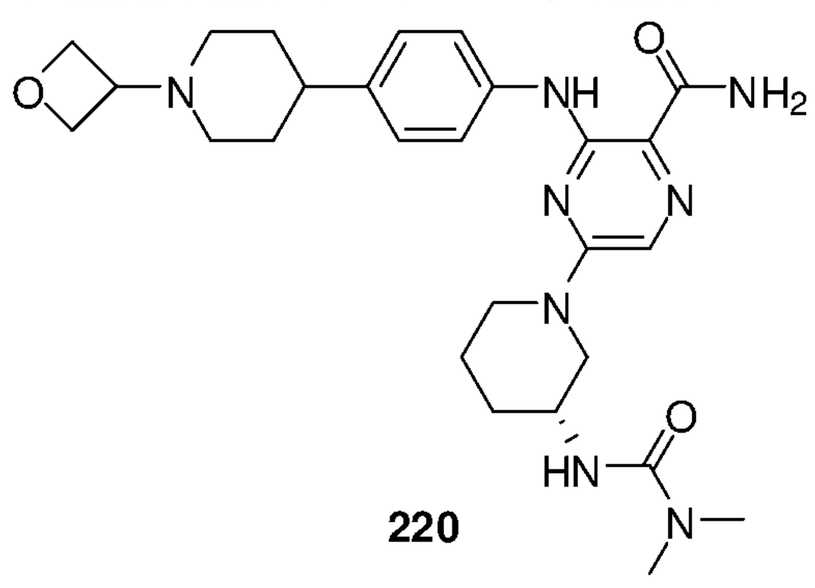
實例177：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



219

在製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(218) 之最終步驟中發現(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**219**)，且作為副產物分離。MS $C_{28}H_{42}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 555.6, $(M-H)^-$ 553.3。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。

實例178：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

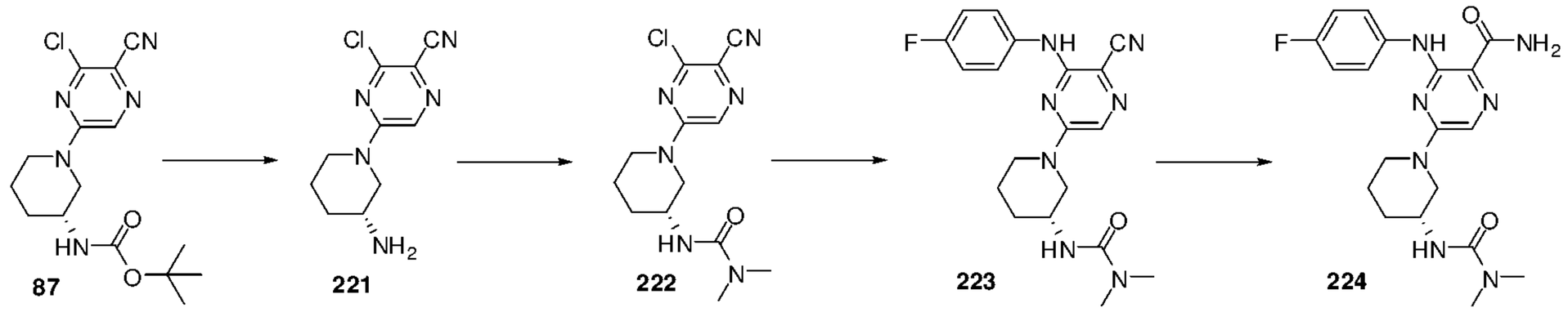


220

以與實例175中所描述類似之方式，使用3-氧雜環丁烷酮製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(220)。MS $C_{27}H_{38}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 523.8, $(M-H)^-$ 521.3。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.75 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.68 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.31 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.74 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.05 (2H, m), 2.88 (6H,

s), 2.60 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.94-1.78 (5H, m), 1.64 (2H, m) ppm。

實例179：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-氟苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

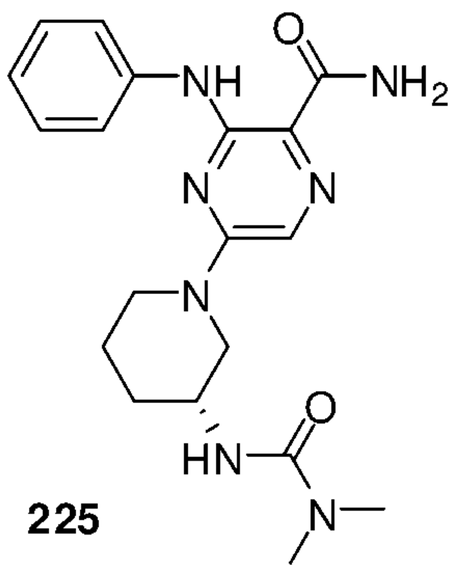


在室溫下將(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(87，2.00 g，5.93 mmol)用25 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理2小時。其真空濃縮，得到呈白色固體狀之粗(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯吡嗪-2-甲腈(**221**)鹽酸鹽。其溶解於10 mL DMF及50 mL二噁烷中。向其中添加DIEA (8.25 mL，47.4 mmol)且接著逐滴添加二甲基胺甲醯氯(1.64 mL，17.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。其真空濃縮，用200 mL EtOAc稀釋，用水洗滌2次，乾燥，真空濃縮，使用DCM中0至4% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈白色固體狀之(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**222**) (1.47 g，80%)。

含(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(222, 40 mg，0.13 mmol)、4-氟苯胺(29 mg，0.26 mmol)、細粉碳酸銫(170 mg，0.52 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (10 mg，0.04 mmol)、BINAP (25 mg，0.04 mmol)之15 mL二噁烷用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌1小時。混合物冷卻至室溫，用60 mL EtOAc稀釋，且過濾。濾液真空濃縮且使用氯仿中0至7% MeOH，經受二氧化矽急

驟管柱，分離(R)-3-(1-(5-氰基-6-(4-氟苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(223)。其溶解於10 mL MeOH及2 mL DMSO中。向其中添加一個NaOH固體珠粒(約100 mg)且接著添加0.5 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，真空濃縮，用0.2 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-氟苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**224**) (40 mg，76%)。MS $C_{19}H_{24}FN_7O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 402.1, $(M-H)^-$ 400.1。UV: λ=264, 274, 300, 331, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.02 (2H, t, J=9.0 Hz), 4.34 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.89 (6H, s), 2.02 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.70-1.61 (2H, m) ppm。

實例180：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

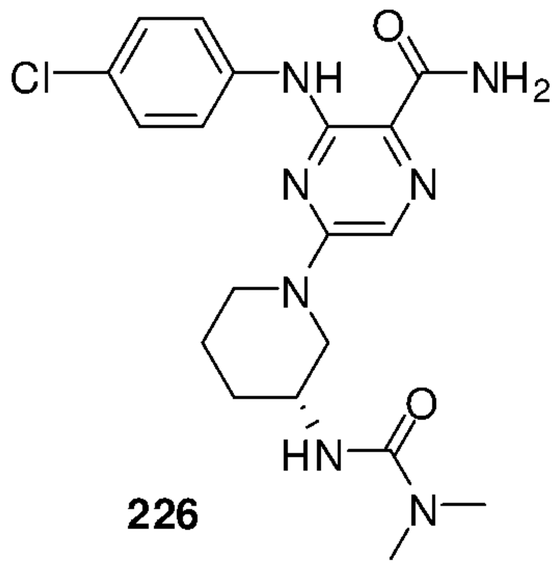


225

以與實例179中所描述類似之方式，使用苯胺製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**225**)。MS $C_{19}H_{25}N_7O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 384.4, $(M-H)^-$ 382.1。UV: λ=266, 276, 306, 333, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.28 (2H, t, J=8.5 Hz), , 6.98 (1H, t, J=7.5Hz), 4.32 (1H, m),

4.21 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.02 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.70-1.60 (2H, m) ppm。

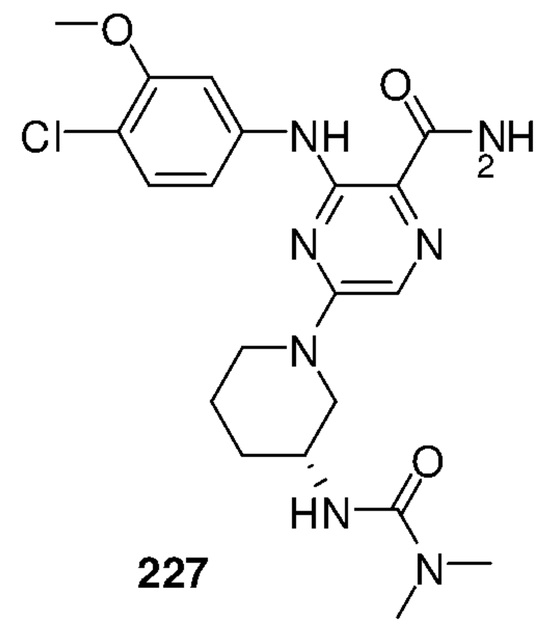
實例181：合成(R)-3-(4-氯苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



226

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-氯苯胺製備(R)-3-(4-氯苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**226**)。MS $C_{19}H_{24}ClN_7O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 418.1 (氯基圖案), $(M-H)^-$ 416.1 (氯基圖案)。UV: λ=269, 278, 306, 335, 370 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.37 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.89 (6H, s), 2.02 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.70-1.60 (2H, m) ppm。

實例182：合成(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

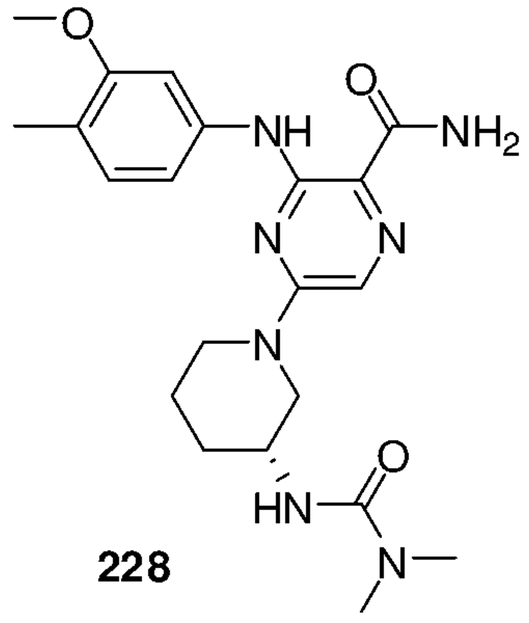


227

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-氯-3-甲氧基苯胺製備

(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**227**)。MS $C_{20}H_{26}ClN_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 448.1 (氯基圖案), $(M-H)^-$ 446.1 (氯基圖案)。UV: λ=267, 277, 308, 339, 373 nm。

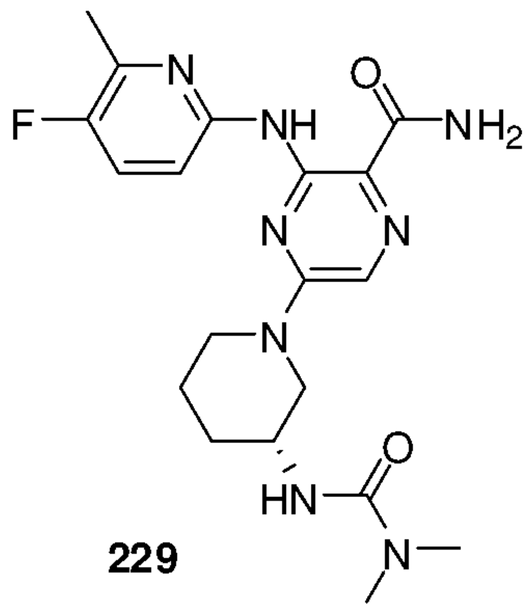
實例183：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-甲基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



228

以與實例179中所描述類似之方式，使用3-甲氧基-4-甲苯胺製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-甲基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**228**)。MS $C_{21}H_{29}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 428.3。UV: λ=267, 277, 308, 339, 373 nm。

實例184：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

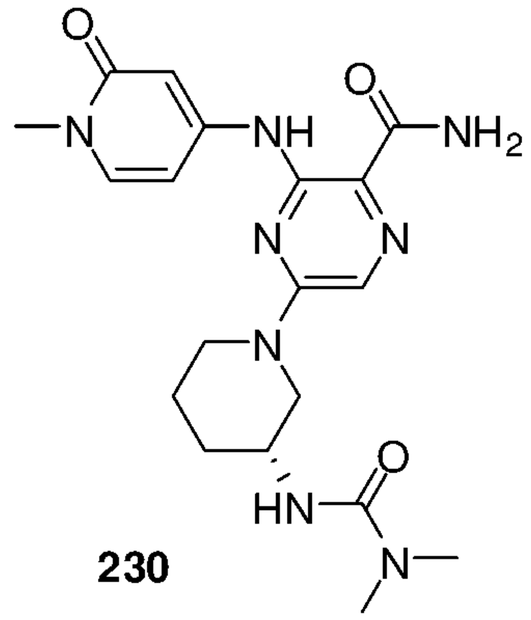


229

以與實例179中所描述類似之方式，使用2-胺基-5-氟-6-甲基吡啶製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**229**)。MS $C_{19}H_{25}FN_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 417.4, (M-

H)⁻ 415.1。UV: λ=268, 271, 296, 303, 311, 334, 366 nm。

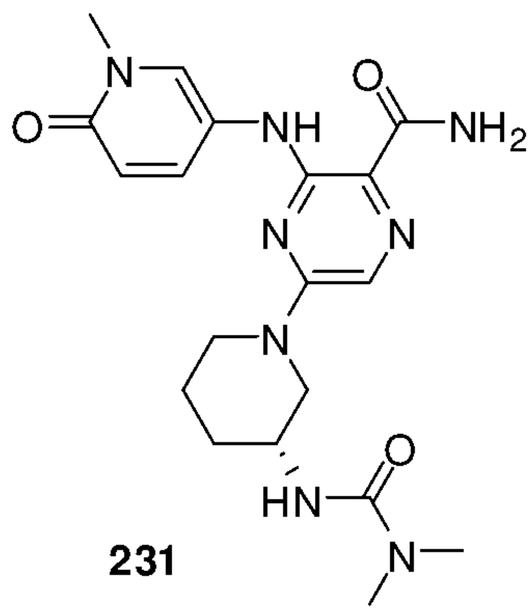
實例185：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



230

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-胺基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**230**)。MS $C_{19}H_{26}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 415.2, $(M-H)^-$ 413.2。UV: λ=279, 291, 315, 344, 364 nm。

實例186：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

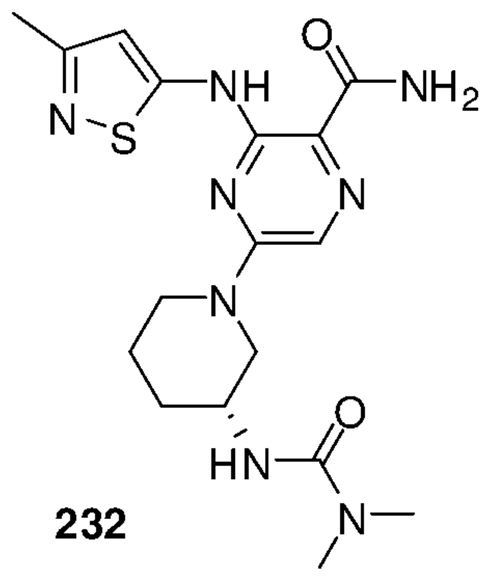


231

以與實例179中所描述類似之方式，使用5-胺基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**231**)。MS $C_{19}H_{26}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 415.2, $(M-H)^-$ 413.1。UV: λ=300, 335, 369 nm。

實例187：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基異噻唑-

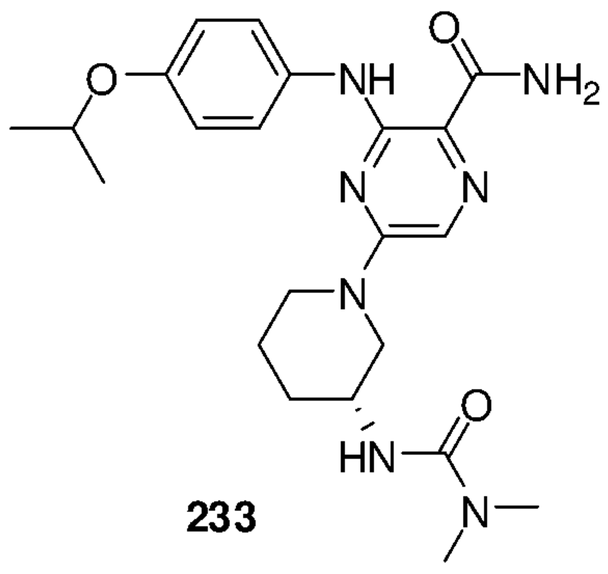
5-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



232

以與實例179中所描述類似之方式，使用5-胺基-3-甲基異噻唑鹽酸鹽製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**232**)。MS $C_{17}H_{24}N_8O_2S$之實驗值$(M+H)^+$ 405.3, $(M-H)^-$ 403.1。UV: λ=280, 286, 315, 344, 368 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.91 (1H, s), 6.92 (1H, s), 4.45 (1H, m), 4.38 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.90 (6H, s), 2.49 (3H,s), 2.08 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.74 (2H, m) ppm。

實例188：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-異丙氧基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

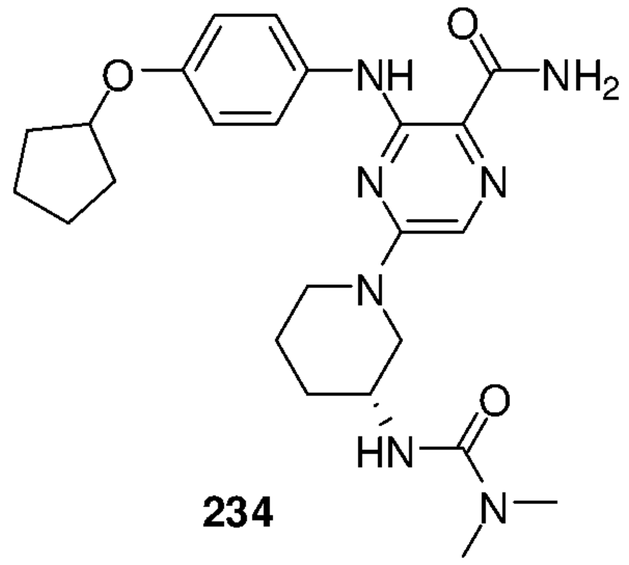


233

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-異丙氧基苯胺製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-異丙氧基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**233**)。MS $C_{22}H_{31}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 442.4, $(M-H)^-$ 440.2。UV: λ=269, 275, 304, 339, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.59 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.85 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.52 (1H, m), 4.32 (1H,

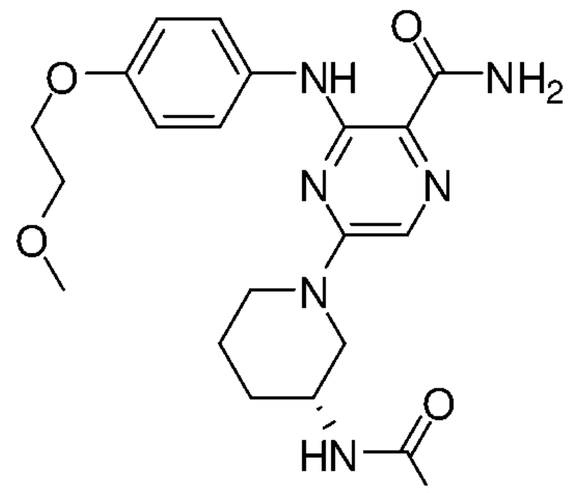
m), 4.18 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.02 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.30 (6H, d, J=6.0 Hz) ppm。

實例189：合成(R)-3-(4-(環戊氧基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



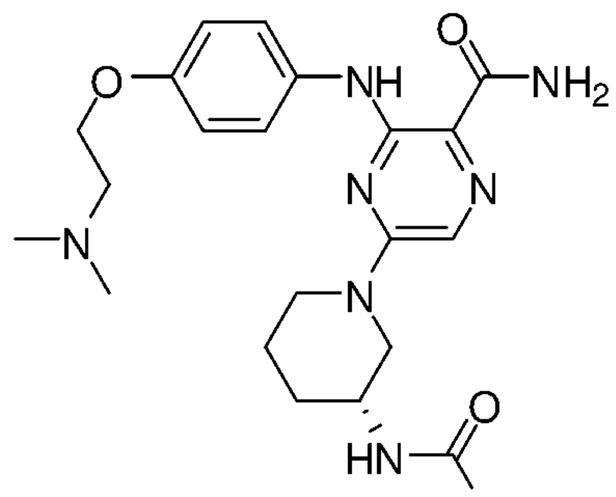
以與實例179中所描述類似之方式，使用4-環戊氧基苯胺製備(R)-3-(4-(環戊氧基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**234**)。MS $C_{24}H_{33}N_7O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 468.4。UV: λ=270, 276, 304, 340, 373 nm。

實例190：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



以與實例179中所描述類似之方式，使用4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**235**)。MS $C_{22}H_{31}N_7O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 458.2, $(M-H)^-$ 456.2。UV: λ=270, 275, 303, 339, 373 nm。

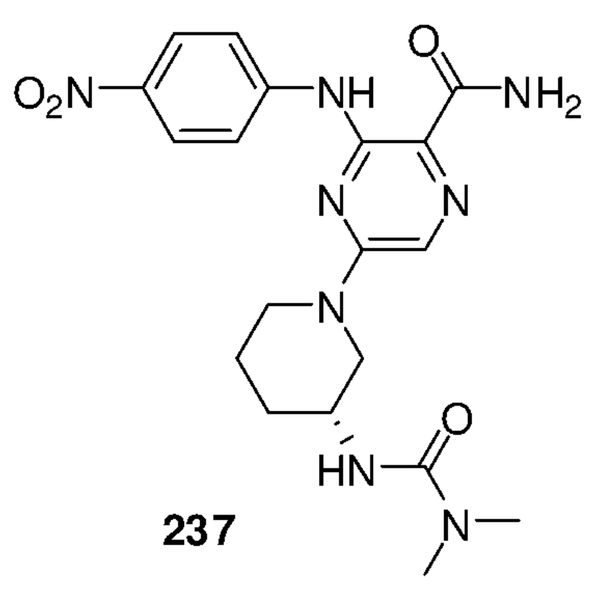
實例191：合成(R)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



236

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯胺製備(R)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**236**)。MS $C_{23}H_{34}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 471.3。UV: λ=270, 275, 304, 337, 373 nm。

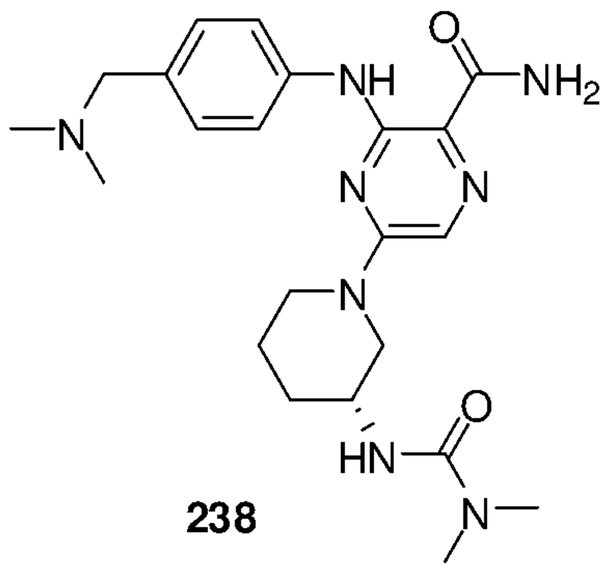
實例192：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-硝基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



237

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-硝基苯胺製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-硝基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**237**)。MS $C_{19}H_{24}N_8O_4$之實驗值$(M+H)^+$ 429.1, $(M-H)^-$ 427.1。UV: λ=283, 308, 359 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 8.20 (2H, d, J=9.5 Hz), 7.85 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (1H, s), 4.53 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.93 (6H, s), 2.05 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.68 (2H, m) ppm。

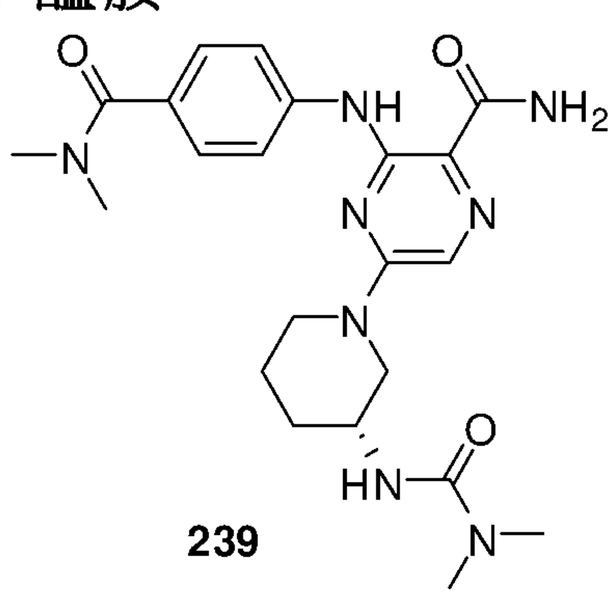
實例193：合成(R)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



238

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-((二甲基胺基)甲基)苯胺製備(R)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**238**)。MS $C_{22}H_{32}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 441.3。UV: λ=271, 282, 310, 337, 372 nm。

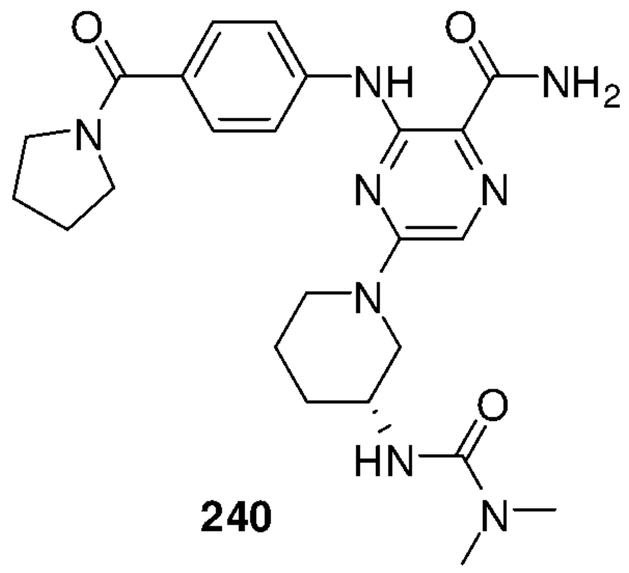
實例194：合成(R)-3-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



239

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-胺基-N,N-二甲基苯甲醯胺製備(R)-3-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**239**)。MS $C_{22}H_{30}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 455.6, $(M-H)^-$ 453.2。UV: λ=278, 288, 312, 343, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.73 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.70 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.38 (1H, m), 4.23 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.09 (7H, s), 2.89 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.69 (2H, m) ppm。

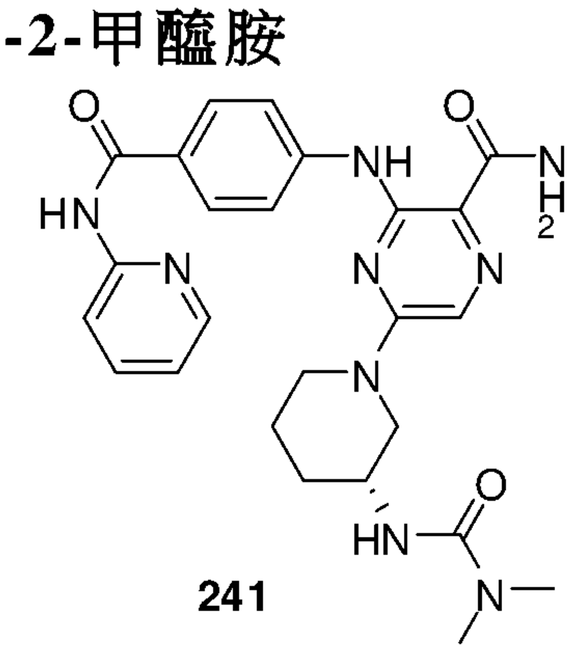
實例195：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



240

以與實例179中所描述類似之方式，使用(4-胺基苯基)(吡咯啶-1-基)甲酮製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**240**)。MS $C_{24}H_{32}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 481.5, $(M-H)^-$479.2。UV: λ=280, 286, 315, 345, 370 nm。

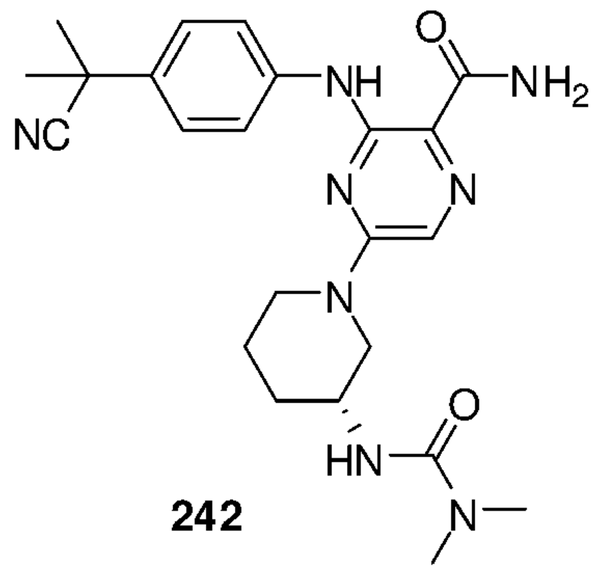
實例196：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(吡啶-2-基胺甲醯基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



241

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-胺基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(吡啶-2-基胺甲醯基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**241**)。MS $C_{25}H_{29}N_9O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 504.2, $(M-H)^-$ 502.2。UV: λ=288, 299, 343 nm。

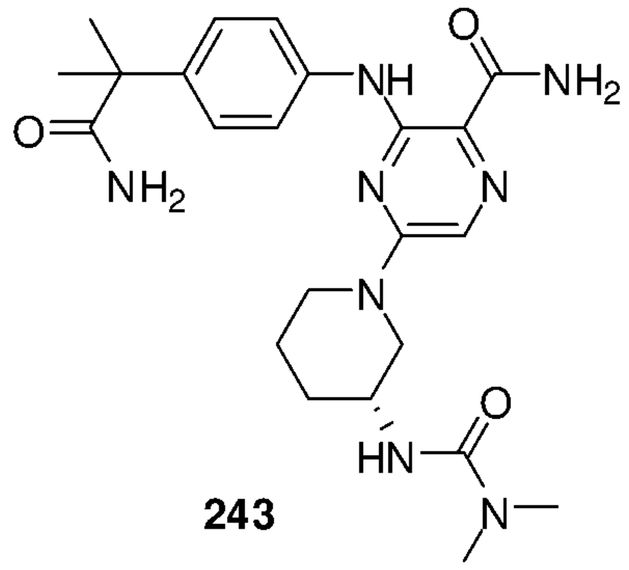
實例197：合成(R)-3-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



242

以與實例179中所描述類似之方式，使用2-(4-胺基苯基)-2-甲基丙腈製備(R)-3-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**242**)。MS $C_{23}H_{30}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 451.5, $(M-H)^-$ 449.2。UV: λ=268, 278, 306, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.69 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.66 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.43 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.05 (7H, s), 2.90 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.71 (6H, s), 1.66 (2H, m) ppm。在最終步驟中，亦發現(R)-3-(4-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**243**)且作為主要副產物分離。

實例198：合成(R)-3-(4-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

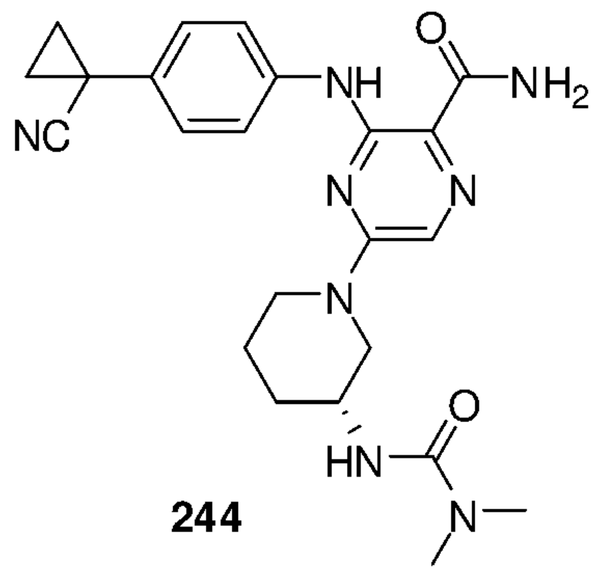


243

在製備(R)-3-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**242**)期間的最終步驟中發現(R)-3-(4-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶

-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**243**)且作為主要副產物分離。MS $C_{23}H_{32}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 469.4, $(M-H)^-$467.2。UV: 269, 278, 307, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.33 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.40 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.05 (7H, s), 2.90 (6H, s), 2.02 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.54 (6H, s) ppm。

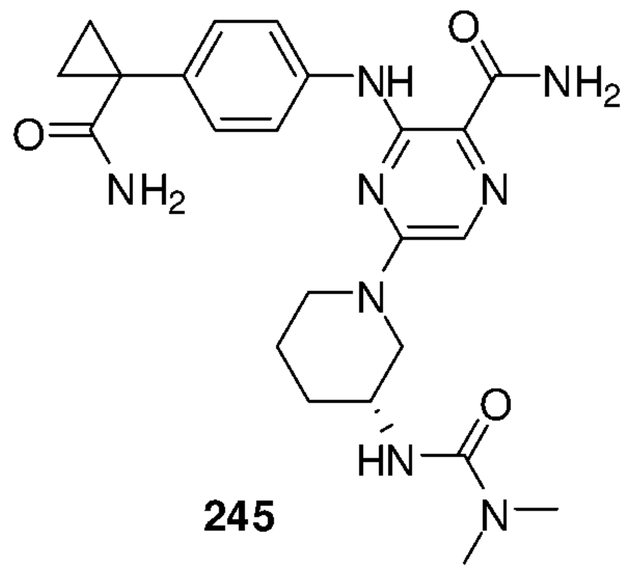
實例199：合成(R)-3-(4-(1-氰基環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



244

以與實例179中所描述類似之方式，使用1-(4-胺基苯基)環丙烷甲腈製備(R)-3-(4-(1-氰基環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(244)。MS $C_{23}H_{28}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 449.4, $(M-H)^-$ 447.1。UV: λ=270, 279, 308, 337, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.41 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.91 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.43 (2H, m) ppm。在最終步驟中，亦發現(R)-3-(4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(245)且作為主要副產物分離。

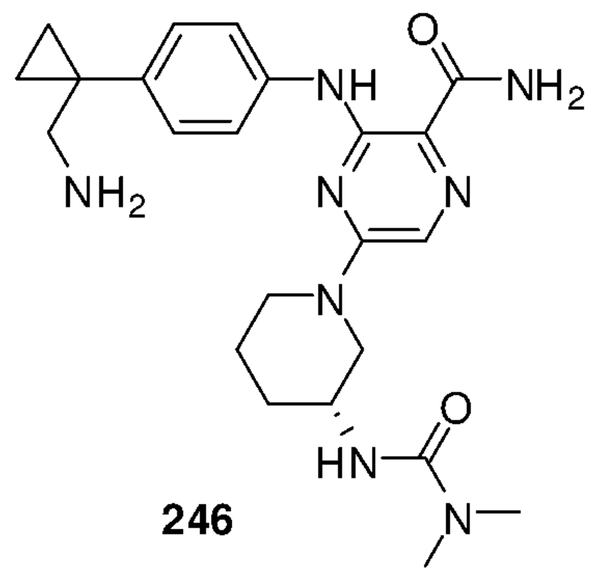
實例200：合成(R)-3-(4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



245

在製備(R)-3-(4-(1-氰基環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**244**)期間的最終步驟中發現(R)-3-(4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**243**)且作為主要副產物分離。MS $C_{23}H_{30}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 467.3, $(M-H)^-$465.2。UV: 270, 279, 307, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.66 (1H, s), 7.66 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.43 (1H, m), 4.23 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.05 (1H, s), 2.90 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.66 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.08 (2H, m) ppm。

實例201：合成(R)-3-(4-(1-(胺基甲基)環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

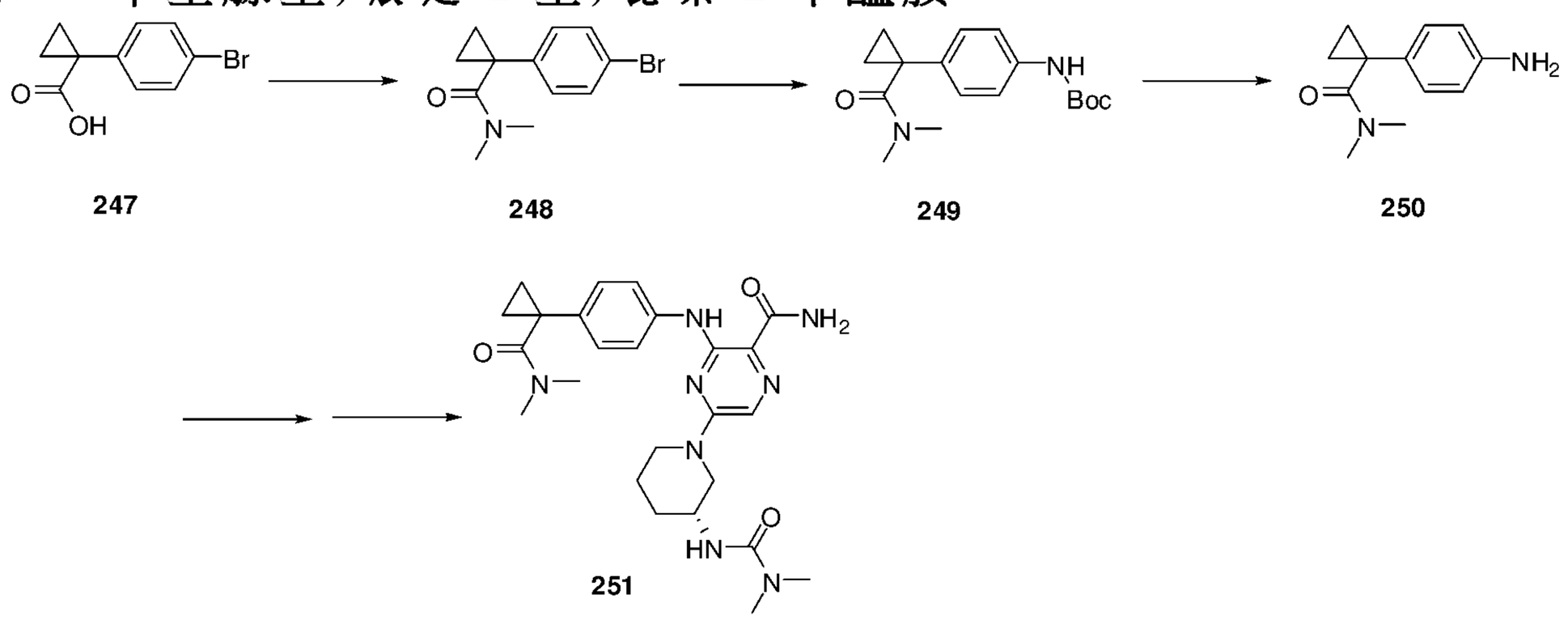


246

使(R)-3-(4-(1-氰基環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(244，25 mg，0.05 mmol)溶解於5 mL MeOH中。向其中添加$CoCl_2$ (20 mg，0.15 mmol)且接著添加$NaBH_4$ (19 mg，0.5 mmol)。混合物立即變黑。其在室溫下攪拌15分鐘，且用1 mL MeCN

及0.5 mL TFA淬滅。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，過濾，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-(胺基甲基)環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**246**)。MS $C_{23}H_{32}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 453.3。UV: λ=269, 278, 307, 336, 373 nm。

實例202：合成(R)-3-(4-(1-(二甲基胺甲醯基)環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

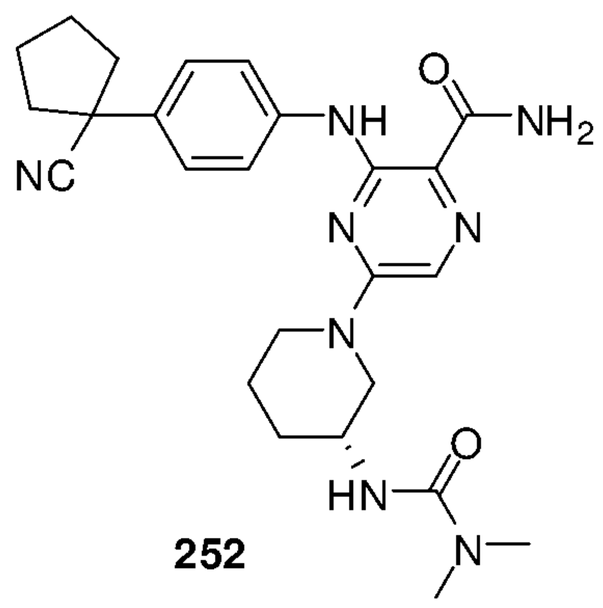


使1-(4-溴苯基)環丙烷甲酸(**247**，1.00 g，4.15 mmol)溶解於10 mL DMF及90 mL二噁烷中。向其中添加二甲基胺(2M THF溶液，10.4 mL，20.7 mmol)且接著添加PyBOP (4.32 g，8.30 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，真空濃縮，用100 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，真空濃縮，且使用DCM中0至3% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離1-(4-溴苯基)-N,N-二甲基環丙烷甲醯胺(248)，產率定量。其溶解於100 mL二噁烷中。向該溶液添加胺基甲酸第三丁酯(2.91 g，24.9 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (760 mg，0.83 mmol)、XantPhos (1.44 g，2.49 mmol)、細粉碳酸銫(8.12 g，24.9 mmol)。混合物使用N_2流脫氣5分鐘，且在N_2氛圍下在115℃下攪拌2天。其冷卻至室溫，真空濃縮，用

200 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，濃縮，且經受二氧化矽急驟管柱，分離4-(1-(二甲基胺甲醯基)環丙基)苯基胺基甲酸第三丁酯(**249**，600 mg)。在室溫下將其用20 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理1.5小時。混合物真空濃縮至乾，得到呈鹽酸鹽形式之1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基環丙烷甲醯胺(250)。

以與實例179中所描述類似之方式，使用1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基環丙烷甲醯胺(**250**)製備(R)-3-(4-(1-(二甲基胺甲醯基)環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**251**)。MS $C_{25}H_{34}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 495.4, $(M-H)^-$ 493.2。UV: λ=271, 279, 308, 338, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.37 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.75(1H, m), 3.19 (1H, m), 3.07 (1H, s), 2.96 (6H, s), 2.89 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.33 (2H, m), 1.20 (2H, m) ppm。

實例203：合成(R)-3-(4-(1-氰基環戊基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

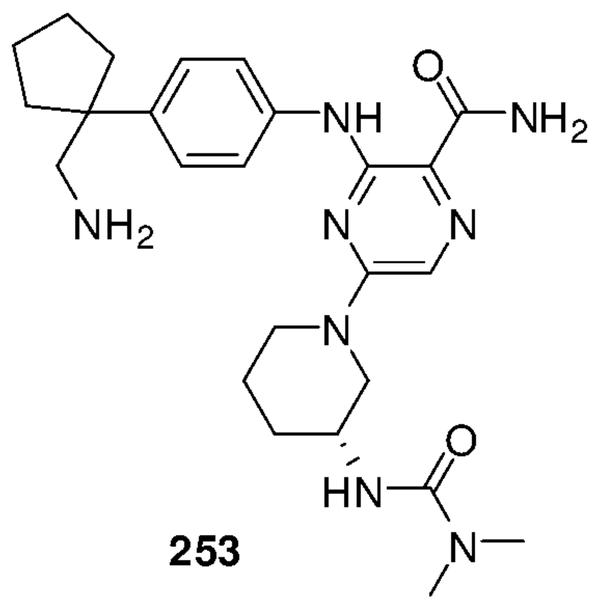


252

以與實例179中所描述類似之方式，使用1-(4-胺基苯基)環戊烷甲腈製備(R)-3-(4-(1-氰基環戊基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**252**)。MS $C_{25}H_{32}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 477.5, $(M-H)^-$ 475.2。UV: λ=269, 279, 307, 335, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ

7.68 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.42 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.90 (6H, s), 2.42 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.04-1.97 (5H, m), 1.88 (1H, m), 1.67 (2H, m) ppm。

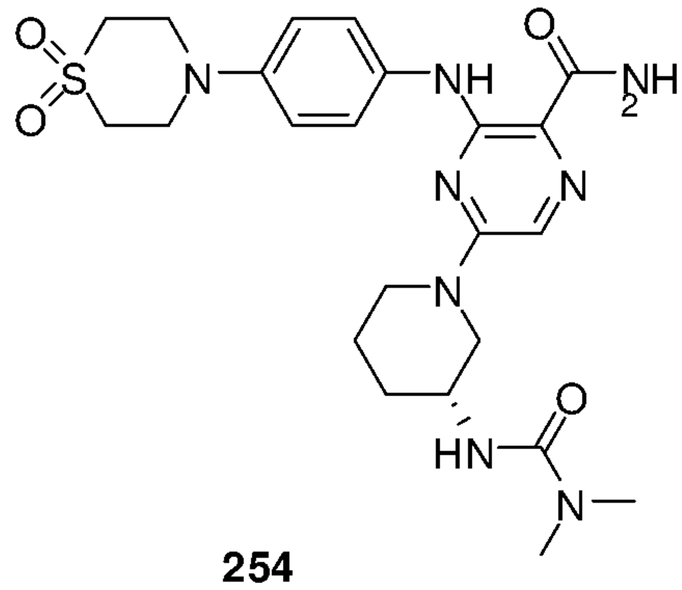
實例204：合成(R)-3-(4-(1-(胺基甲基)環戊基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



253

以與實例201中所描述類似之方式，使用(R)-3-(4-(1-氰基環戊基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**252**)製備(R)-3-(4-(1-(胺基甲基)環戊基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**253**)。MS $C_{25}H_{36}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 481.3。UV: λ=269, 278, 307, 336, 372 nm。

實例205：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

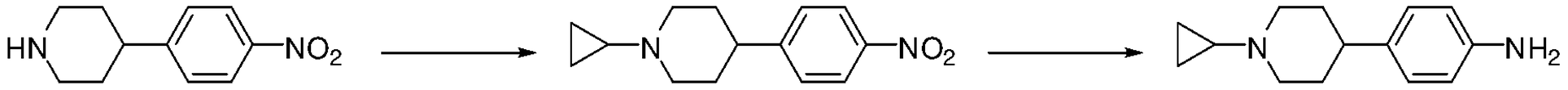


254

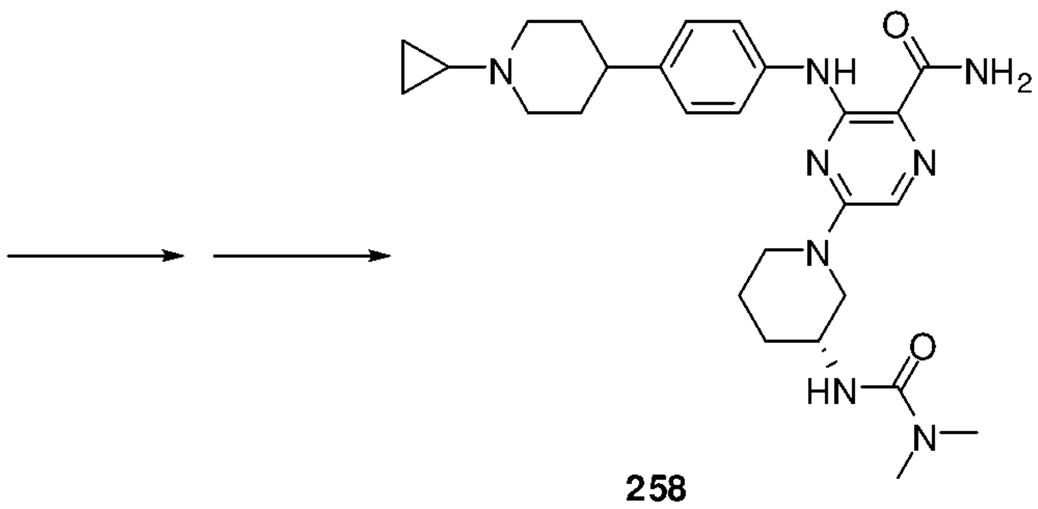
以與實例179中所描述類似之方式，使用4-(1,1-二側氧基硫代嗎

啉基)苯胺製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**254**)。MS $C_{23}H_{32}N_8O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 517.4, $(M-H)^-$ 515.2。UV: λ=310, 349, 374 nm。

實例206：合成(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



255 **256** **257**



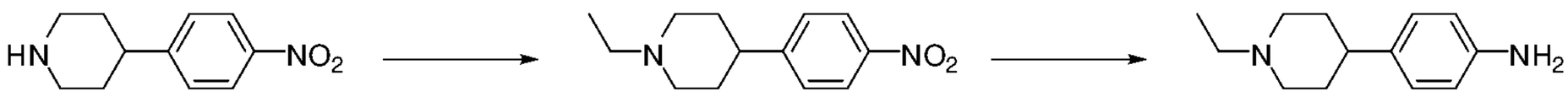
258

使4-(4-硝基苯基)哌啶(1.00 g，4.85 mmol)溶解於80 mL MeOH及2 mL HOAc中。向其中添加(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷，且將混合物在室溫下攪拌40分鐘。接著向其中添加$NaBH_3CN$ (1.83 g，29.0 mmol)，且混合物在65℃浴中攪拌隔夜。其真空濃縮至乾，用120 mL EtOAc稀釋，用1N NaOH及水洗滌2次，乾燥，真空濃縮，且使用DCM中0至4% MeOh，經受二氧化矽急驟管柱，分離1-環丙基-4-(4-硝基苯基)哌啶(**256**)。其溶解於50 mL EtOAc中。向其中添加10% Pd/C (0.5 g)，且混合物在室溫下使用H_2氣球氫化隔夜。混合物經矽藻土過濾，且真空濃縮，得到呈白色固體狀之4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯胺(**257**) (960 mg，整體91%)。

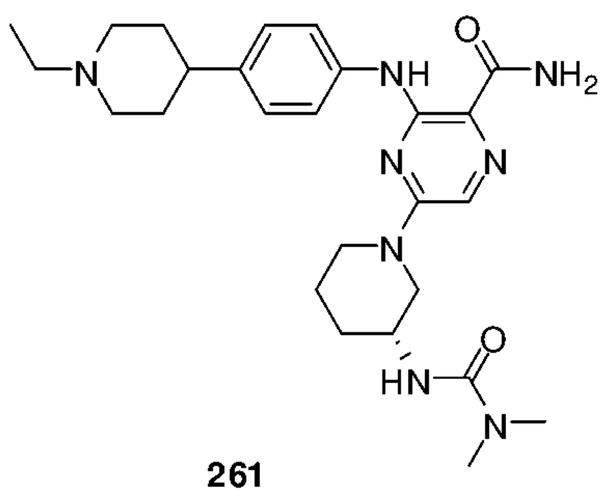
以與實例179中所描述類似之方式，使用4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯胺(**257**)製備(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲

基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**258**)。MS $C_{27}H_{38}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 507.7, $(M-H)^-$ 505.3。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.29 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.75 (3H, m), 3.33 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.92-2.80 (8H, m), 2.14 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.96-1.83 (3H, m), 1.66 (2H, m), 1.02 (4H, m) ppm。

實例207：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



255 259 260



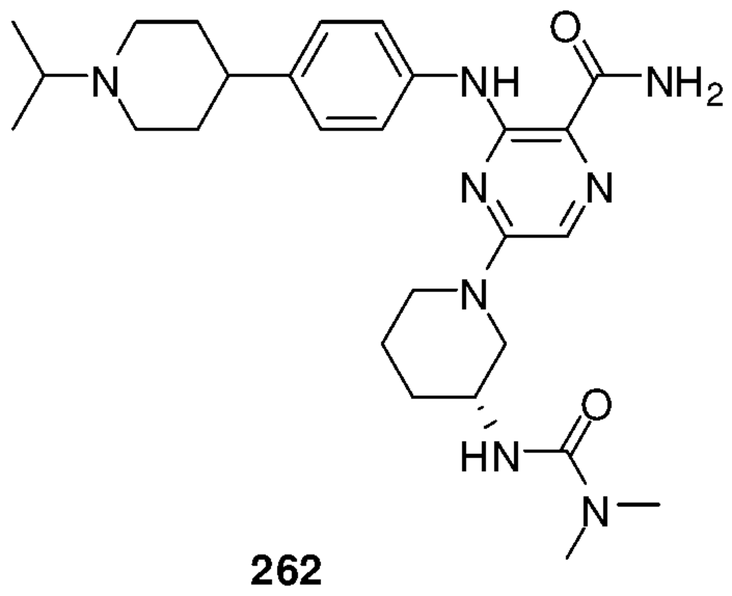
261

使4-(4-硝基苯基)哌啶(**255**，500 mg，2.4 mmol)溶解於30 mL MeCN中。向其中添加DIEA (830 μL，4.8 mmol)且接著添加EtOTf (460 μL，3.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，且向其中添加0.5 mL嗎啉。其真空濃縮且使用DCM中0至7% MeOh，經受二氧化矽急驟管柱，分離1-乙基-4-(4-硝基苯基)哌啶(**259**)。其溶解於40 mL EtOAc中。向其中添加10% Pd/C (0.3 g)，且混合物在室溫下使用H_2氣球氫化隔夜。混合物經矽藻土過濾，且真空濃縮，得到呈白色固體狀之4-(1-乙基哌啶-4-基)苯胺(260) (410 mg，83%整體)。

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-(1-乙基哌啶-4-基)苯

胺(**260**)製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**261**)。MS $C_{26}H_{38}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 495.6, $(M-H)^-$ 493.2。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.29 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.67 (2H, m), 3.22-3.05 (6H, m), 2.89 (6H, s), 2.84 (1H, m), 2.12 (2H, m), 2.00 (3H, m), 1.87 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz) ppm。

實例208：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-異丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

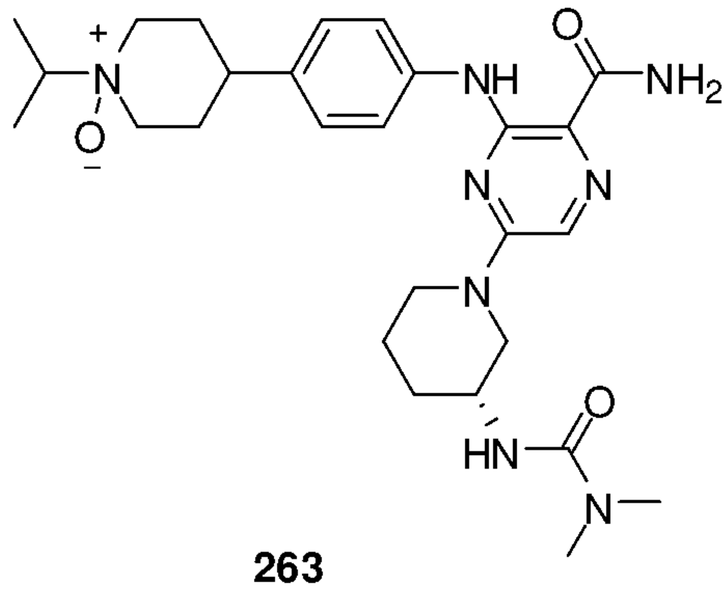


262

以與實例207中所描述類似之方式，使用2-碘丙烷及碳酸銫在密封管中在80℃下烷基化4-(4-硝基苯基)哌啶(**255**)隔夜，來製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-異丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**262**)。MS $C_{27}H_{40}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 509.7, $(M-H)^-$ 507.3。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.29 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.56 (3H, m), 3.24-3.12 (4H, m), 2.88 (6H, s), 2.85 (1H, m), 2.13 (2H, m), 2.05 (3H, m), 1.86 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.39 (6H, d, J=7.0 Hz) ppm。在最終步驟中，亦發現(R)-4-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)-1-異丙

基哌啶1-氧化物(**263**)，且作為副產物分離。

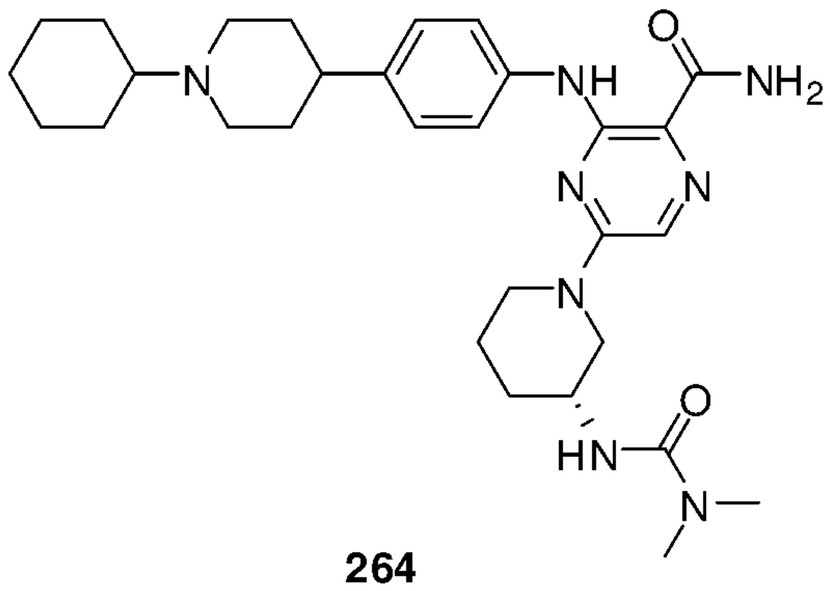
實例209：合成(R)-4-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)-1-異丙基哌啶1-氧化物



263

在製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-異丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**262**)期間的最終步驟中發現(R)-4-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)-1-異丙基哌啶1-氧化物(**263**)，且作為副產物分離。MS $C_{27}H_{40}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 525.4。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。

實例210：合成(R)-3-(4-(1-環己基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

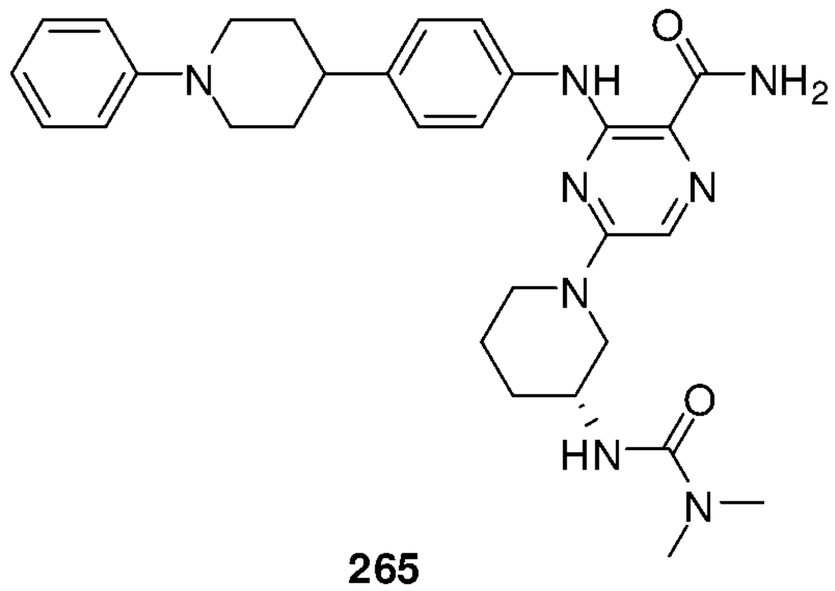


264

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-(1-環己基哌啶-4-基)苯胺製備(R)-3-(4-(1-環己基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**264**)。MS $C_{30}H_{44}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 549.9, $(M-H)^-$ 547.4。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。質子NMR

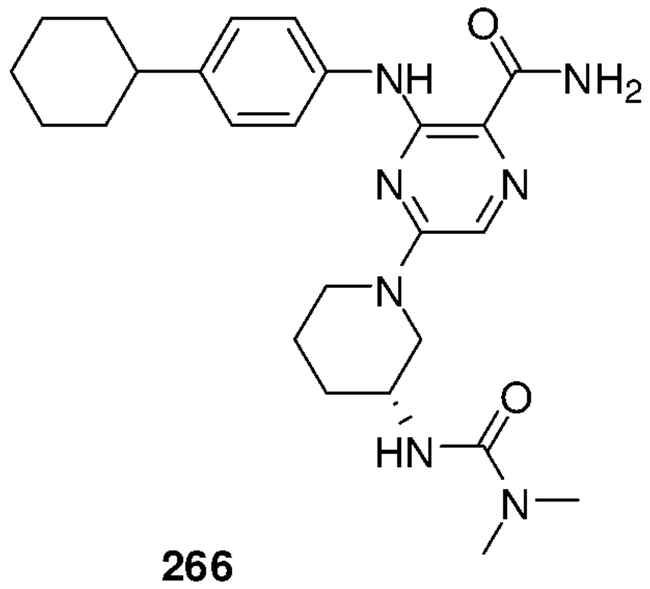
(CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.29 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.60 (1H, s), 3.57 (1H, s), 3.24-3.15 (5H, m), 2.86 (6H, s), 2.84 (1H, m), 2.14 (4H, m), 2.03-1.95 (5H, m), 1.87 (1H, m), 1.75-1.65 (3H,m), 1.54 (2H, m), 1.43 (2H, m), 1.24 (1H, m) ppm。

實例211：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-苯基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



以與實例179中所描述類似之方式，使用4-(1-苯基哌啶-4-基)苯胺製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-苯基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**265**)。MS $C_{30}H_{38}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 543.9, $(M-H)^-$ 541.3。UV: λ=267, 278, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.72 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.65-7.62 (5H, m), 7.57 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.31 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.80-3.75 (5H, m), 3.23 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.89 (6H, s), 2.23 (4H, m), 2.03 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.74-1.64 (2H, m) ppm。

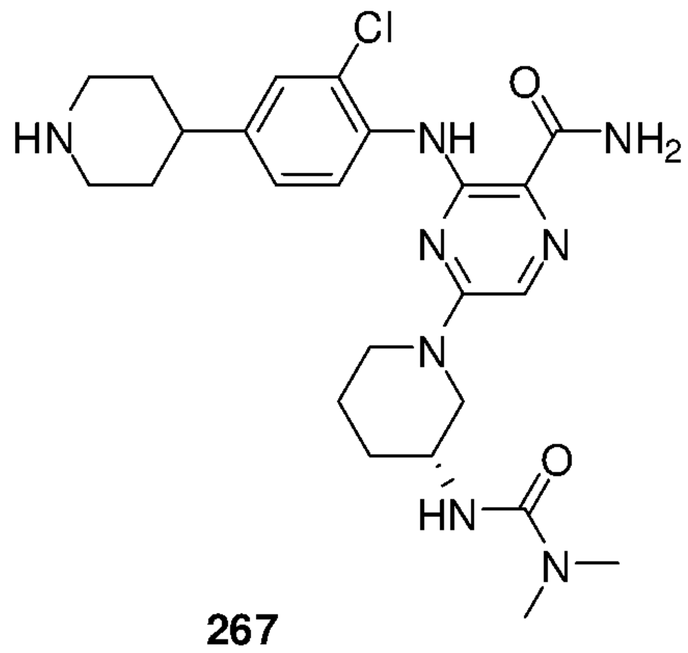
實例212：合成(R)-3-(4-環己基苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



266

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-環己基苯胺製備(R)-3-(4-環己基苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**266**)。MS $C_{25}H_{35}N_7O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 466.5。UV: λ=267, 276, 305, 336, 373 nm。

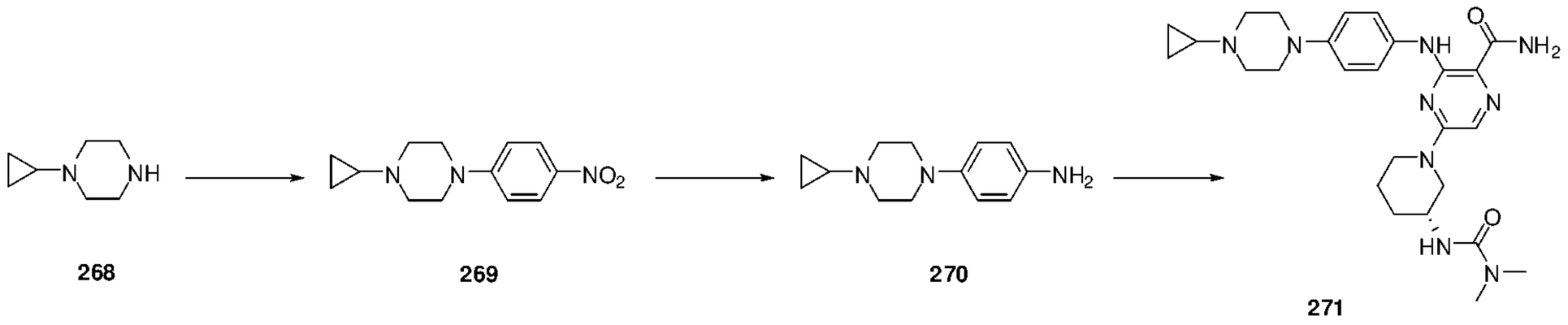
實例213：合成(R)-3-(2-氯-4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



267

以與實例162中所描述類似之方式，製備(R)-3-(2-氯-4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**267**)。MS $C_{24}H_{33}ClN_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 501.2 (氯基圖案)。UV: λ=309, 344, 388 nm。

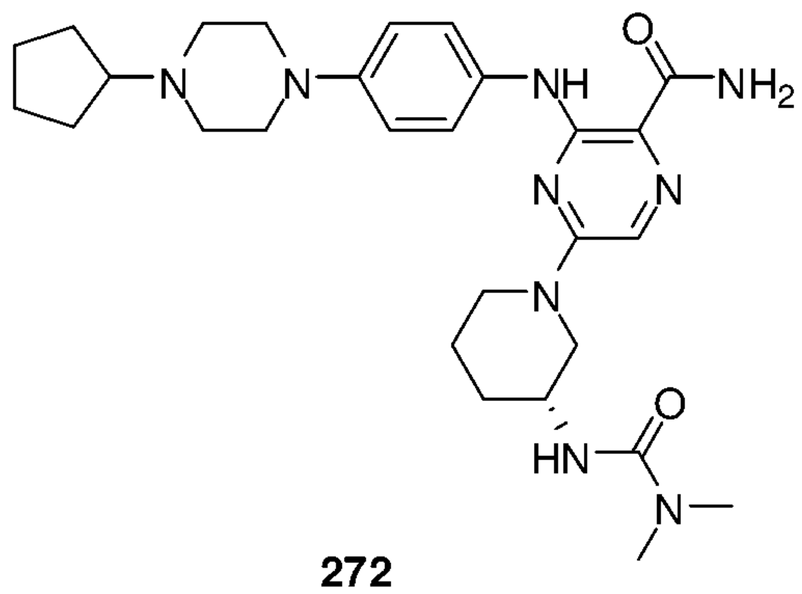
實例214：合成(R)-3-(4-(4-環丙基哌嗪-1-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



使1-環丙基哌嗪(**268**，1.76 g，14.0 mmol)溶解於15 mL DMF中。向其中添加1-氟-4-硝基苯(1.00 g，7.0 mmol)及DIEA (1.24 mL，7.0 mmol)。將混合物在90℃下攪拌隔夜，冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，用水洗滌2次，乾燥，真空濃縮，使用DCM中0至40% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱，分離1-環丙基-4-(4-硝基苯基)哌嗪(**269**)。其溶解於2:1 EtOAc/MeOH (80 mL/40 mL)中，且向其中添加40 μL 6N HCl及10% Pd/C (0.5 g)。將混合物在室溫下在氫氣球下攪拌隔夜。其經矽藻土過濾，真空濃縮至乾，得到呈灰白色固體狀之4-(4-環丙基哌嗪-1-基)苯胺鹽酸鹽(270，1.30 g，73%整體)。

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-(4-環丙基哌嗪-1-基)苯胺鹽酸鹽(**270**)製備(R)-3-(4-(4-環丙基哌嗪-1-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**271**)。MS $C_{26}H_{37}N_9O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 508.5。UV: λ=309, 346, 375 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.58 (3H, m), 7.03 (2H, m), 4.28 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.76 (2H, m), 3.65-3.50 (5H, m), 3.20 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.96 (2H, m), 2.93 (7H, s), 2.02 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.09-1.00 (4H, m) ppm。

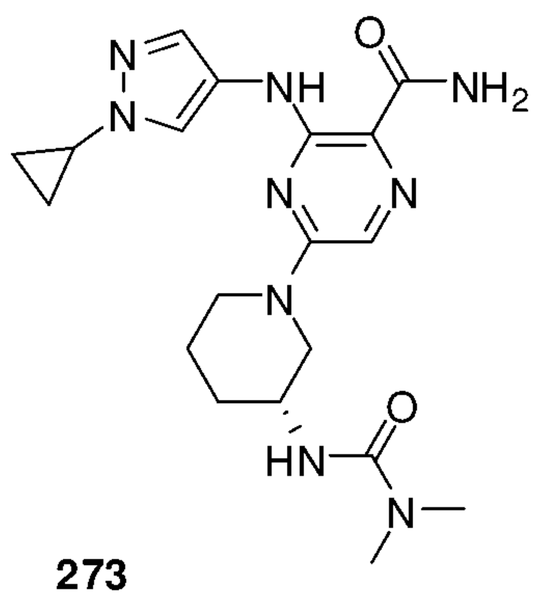
實例215：合成(R)-3-(4-(4-環戊基哌嗪-1-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



272

以與實例214中所描述類似之方式，使用1-環戊基哌嗪製備(R)-3-(4-(4-環戊基哌嗪-1-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**272**)。MS $C_{28}H_{41}N_9O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 536.3。UV: λ=309, 347, 374 nm。

實例216：合成(R)-3-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

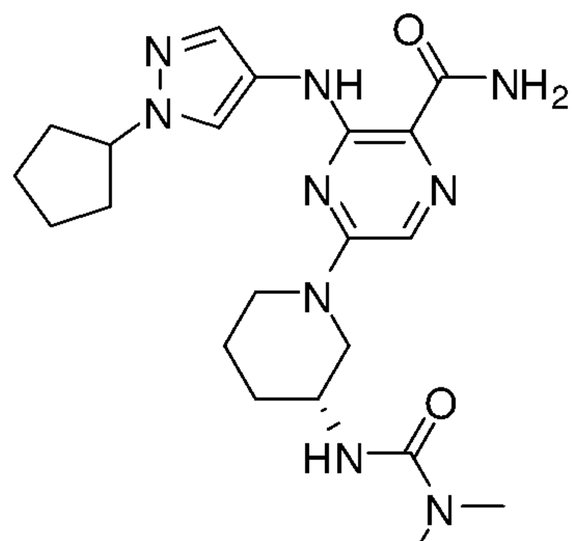


273

以與實例179中所描述類似之方式，使用1-環丙基-1H-吡唑-4-胺)製備(R)-3-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**273**)。MS $C_{19}H_{27}N_9O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 414.4, $(M-H)^-$ 412.2。UV: λ=254, 270, 298, 331, 376 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.97 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.55 (1H, s), 4.38 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.87 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.06 (2H, m), 0.99 (2H, m) ppm。

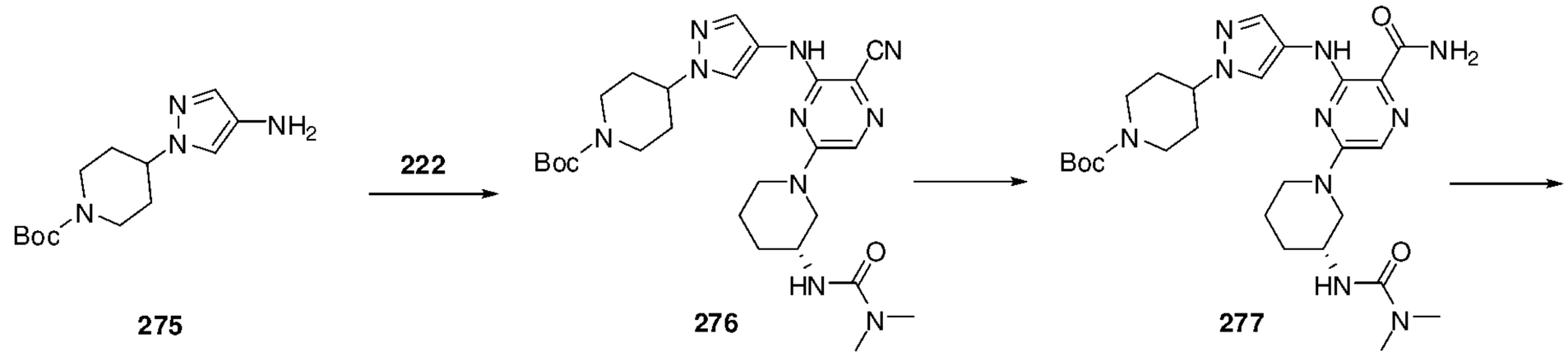
實例217：合成(R)-3-(1-環戊基-1H-吡唑-4-基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基

脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

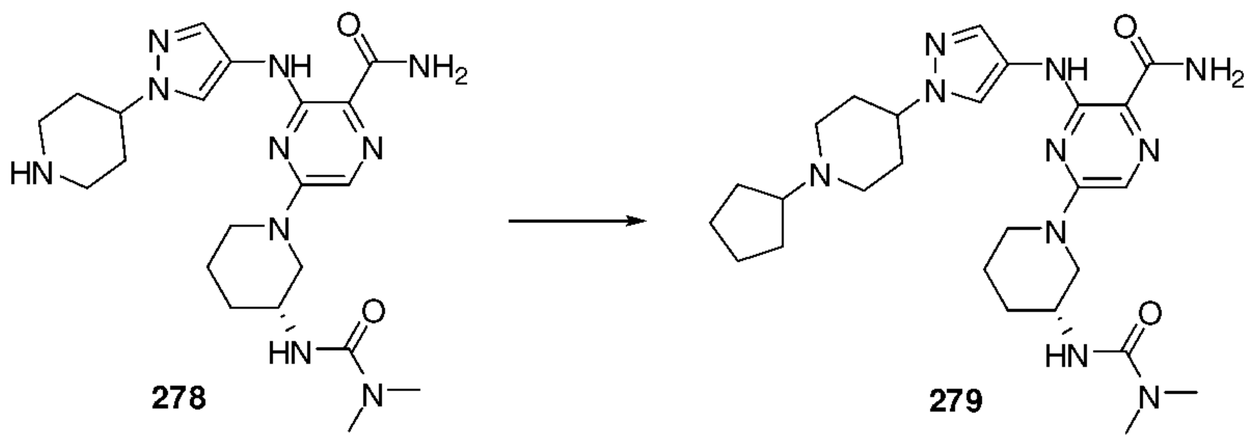


以與實例179中所描述類似之方式，使用1-環戊基-1H-吡唑-4-胺製備(R)-3-(1-環戊基-1H-吡唑-4-基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**274**)。MS $C_{21}H_{31}N_9O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 442.5, $(M-H)^-$ 440.2。UV: λ=254, 270, 298, 332, 375 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 8.05 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.59 (1H, s), 4.71 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.87 (6H, s), 2.16 (2H, m), 2.04-1.96 (3H, m), 1.87 (3H, m), 1.74 (2H, m), 1 (2H, m) ppm。

實例218：合成(R)-3-(1-(1-環戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



275 276 277



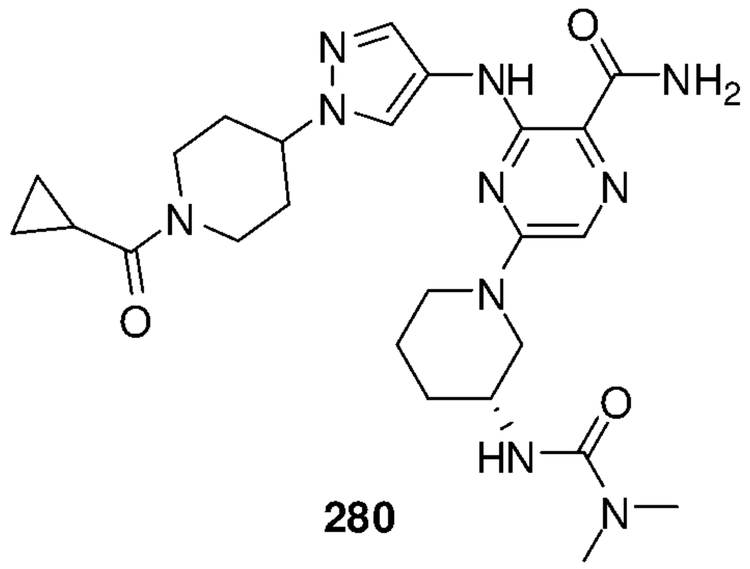
278 279

將(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**222**，330 mg，1.07 mmol)、4-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**275**，426 mg，1.60 mmol)、細粉碳酸銫(1.05 g，3.21 mmol)、$Pd(OAc)_2$(72 mg，0.32 mmol)、BINAP (200 mg，0.32 mmol)於60 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌2小時。混合物冷卻至室溫，用60 mL EtOAc稀釋，且過濾。濾液真空濃縮且使用氯仿中0至6% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-4-(4-(3-氰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**276**)。其溶解於20 mL MeOH及4 mL DMSO中。向其中添加一個NaOH固體珠粒(約100 mg)且接著添加0.5 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌2小時，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，真空濃縮，用150 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，真空濃縮，得到粗(R)-4-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(277)。

在室溫下將粗(R)-4-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(277，108 mg，0.19 mmol)用2:1 DCM/TFA處理1小時且真空濃縮，得到(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**278**) TFA鹽。其溶解於10 mL DCE及2 mL NMP中。向其中添加DIEA (330 μL，1.9 mmol)及環戊酮 (480 mg，5.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5小時，且向其中添加HOAc (220 μL，3.8 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (240 mg，1.14 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。其

用10 mL MeOH稀釋，真空濃縮，用0.3 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(1-(1-環戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(279) (45 mg，45%)。MS $C_{26}H_{40}N_{10}O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 525.6, $(M-H)^-$ 523.3。UV: λ=254, 270, 297, 331, 374 nm。

實例219：合成(R)-3-(1-(1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



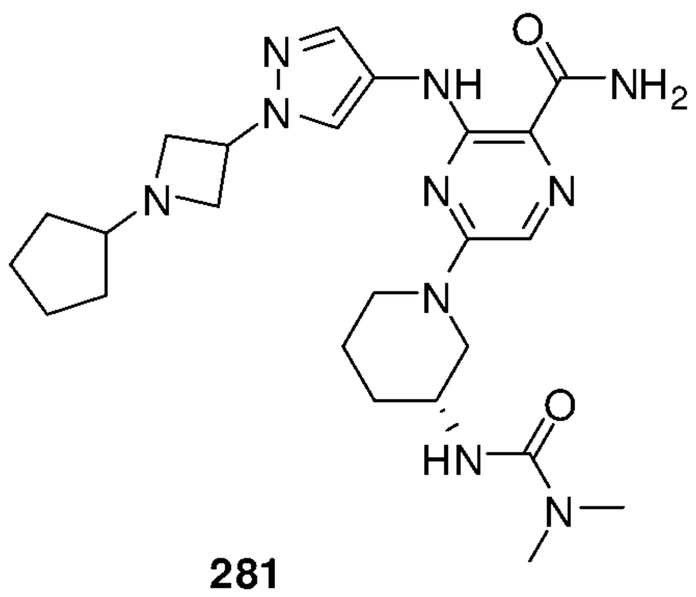
280

在室溫下將粗(R)-4-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**277**，72 mg，0.13 mmol)用2:1 DCM/TFA處理1小時且真空濃縮，得到(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**278**) TFA鹽。其溶解於4 mL NMP中。向其中添加DIEA (230 μL，1.3 mmol)及環丙烷羰基氯(41 mg，0.39 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用0.5 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(1-(1-(環丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**280**) (32 mg，47%)。MS $C_{25}H_{36}N_{10}O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 525.5, $(M-H)^-$ 523.3。UV: λ=253, 269,

298, 331, 374 nm。

以與實例179中所描述類似之方式，使用4-環己基苯胺製備(R)-3-(4-環己基苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**266**)。MS $C_{25}H_{35}N_7O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 466.5。UV: λ=267, 276, 305, 336, 373 nm。

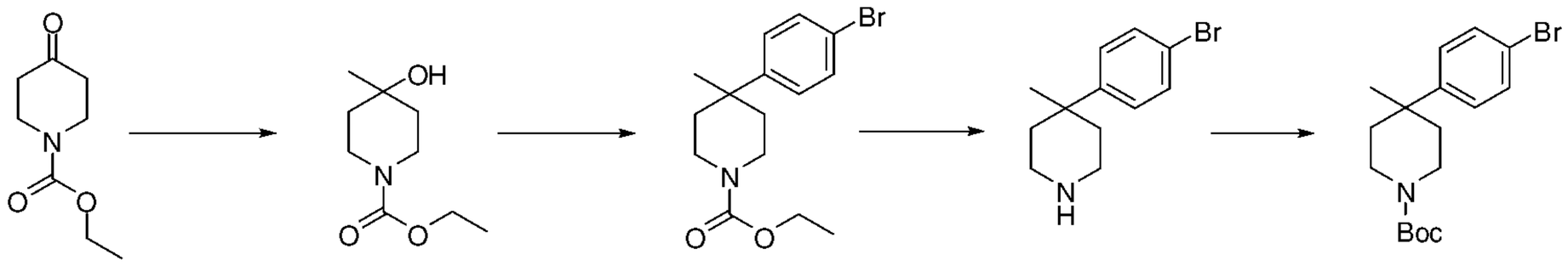
實例220：合成(R)-3-(1-(1-環戊基氮雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



281

以與實例218中所描述類似之方式，使用3-(4-胺基-1H-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯製備(R)-3-(1-(1-環戊基氮雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**281**)。MS $C_{24}H_{36}N_{10}O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 497.4, $(M-H)^-$ 495.2。UV: λ=253, 269, 298, 330, 372 nm。

實例221：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(289)



在-30℃下及在N_2氛圍下，向4-側氧基哌啶-1-甲酸乙酯(**282**) (6.0 g，35.1 mmol)於無水Et_2O (100 mL)中之溶液添加MeMgBr (3.0 M，14 mL，42.1 mmol)。所得混合物在0℃下攪拌2小時，接著用NH_4Cl水溶液淬滅。混合物用DCM (30 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮且使用PE (石油醚)中0至50% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱層析，分離呈油狀之4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(**283**) (4 g，61%)。

在0℃下在N_2氛圍下，向4-羥基-4-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(**283**) (2.4 g，12.8 mmol)於溴苯(20.1 g，128 mmol)中之溶液添加三氟甲烷磺酸(19.2 g，128 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌3小時，接著傾倒至冰上。混合物用1N NaOH鹼化且用DCM (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，真空濃縮且使用PE中0至20% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱，得到呈淡黃色油狀之4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(**284**) (3.4 g，81%)。

向4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(**284**) (5.36 g，16 mmol)於EtOH (75 mL)中之溶液添加KOH (17.9 g，320 mmol)。所得混合物

在80℃下攪拌隔夜，接著冷卻至室溫。溶劑移除且殘餘物分配於水(30 mL)與DCM (20 mL)中。分離各層且水層用DCM (10 mL×5)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，且真空濃縮，得到粗4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶(**285**)，產率定量，其未經進一步純化直接用於下一步。

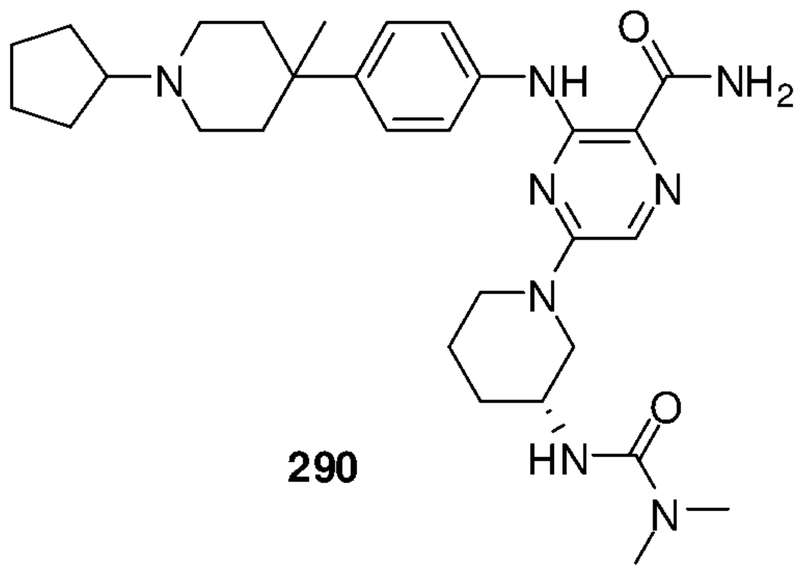
向4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶(**285**) (4.1 g，16 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液添加$(BOC)_2O$ (5.7 g，26 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌30分鐘，接著用水(10 mL)稀釋。混合物用DCM (10 mL×2)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，真空濃縮，且使用PE中0至20% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱，得到呈無色油狀之4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**286**) (5 g，88%)。

向密封管饋入含4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**286**) (2.6 g，7.37 mmol)、(二環己基膦基)聯苯(65 mg，0.18 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (68 mg，0.074 mmol)及LiHMDS (1M，14.7 mL，14.7 mmol)之無水THF (15 mL)。所得混合物用N_2流淨化且在65℃浴中攪拌隔夜。冷卻至室溫後，混合物用水(10 mL)稀釋且用DCM (5 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，真空濃縮，且使用PE中0至30% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱層析，得到呈白色固體狀之4-(4-胺基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**287**) (750 mg，36%)。質子NMR ($CDCl_3$): δ 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.69 (2H, d, J=8.5 Hz), 3.67-3.57 (2H, m), 3.54-3.44 (2H, m), 3.43-3.33 (2H, m), 2.03 (2H, s), 1.67-1.61 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.22 (3H, s) ppm。

將3-((2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**222**) (250 mg，0.81 mmol)、4-(4-胺基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲

酸第三丁酯(**287**) (400 mg，1.22 mmol)、細粉碳酸銫(800 mg，2.43 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (55 mg，0.24 mmol)、BINAP (150 mg，0.24 mmol)於30 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌2小時。混合物冷卻至室溫，用100 mL EtOAc稀釋，且使用ChemGlass OP-6602-12拋棄式漏斗過濾。濾液真空濃縮且使用DCM中0至8% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-4-(4-(3-氰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**288**)。其溶解於10 mL MeOH及3 mL DMSO中。向其中添加一個NaOH固體珠粒(約100 mg)且接著添加1 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，且旋轉蒸發濃縮。將殘餘物用150 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，且使用DCM中0至10% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，得到(R)-4-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯。在室溫下將其用20 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理45分鐘，且濃縮至乾，得到呈鹽酸鹽形式之粗(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**289**)。使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，其進行逆相製備型HPLC，以進行純化。MS $C_{25}H_{36}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 481.3。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。

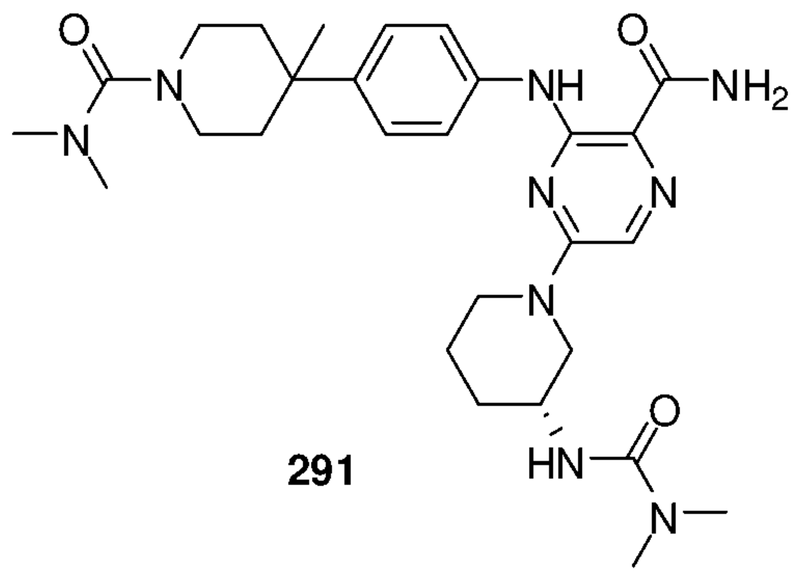
實例222：合成(R)-3-(4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



290

使(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**289**) (190 mg，0.4 mmol)溶解於20 mL DCE及20 mL二噁烷中。向其中添加DIEA (350 μL，2.0 mmol)及環戊酮(710 μL，8.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，且向其中添加HOAc (250 μL，4.0 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (430 mg，2.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時。其用10 mL MeOH稀釋，真空濃縮，用0.5 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**290**) (82 mg，37%)。MS $C_{30}H_{44}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 549.6。UV: λ=268, 278, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.71-7.63 (3H, m), 7.36-7.33 (2H, m), 4.38-4.32 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.66-3.50 (2H, m), 3.28-3.10 (2H, m), 2.89 (6H, s), 2.86-2.80 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.23-1.62 (16H, m), 1.42-1.26 (3H, s) ppm。

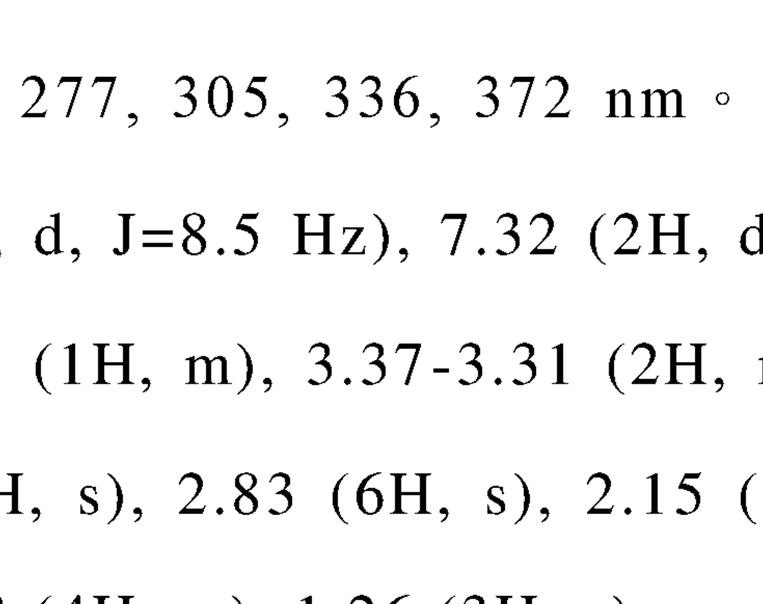
實例223：合成(R)-3-(4-(1-(二甲基胺甲醯基)-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



291

使(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**289**) (90 mg，0.2 mmol)溶解於4 mL NMP中。向其中添加DIEA (350 μL，2.0 mmol)且接著添加二甲基胺甲醯氯(55 μL，0.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用0.5 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-(二甲基胺甲醯基)-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**291**) (61 mg，55%)。MS $C_{28}H_{41}N_9O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 552.4, $(M-H)^-$550.3。UV: λ=268, 277, 305, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.37 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.37-3.31 (2H, m), 3.21-3.15 (3H, m), 3.10 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.83 (6H, s), 2.15 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.75-1.63 (4H, m), 1.26 (3H, s) ppm。

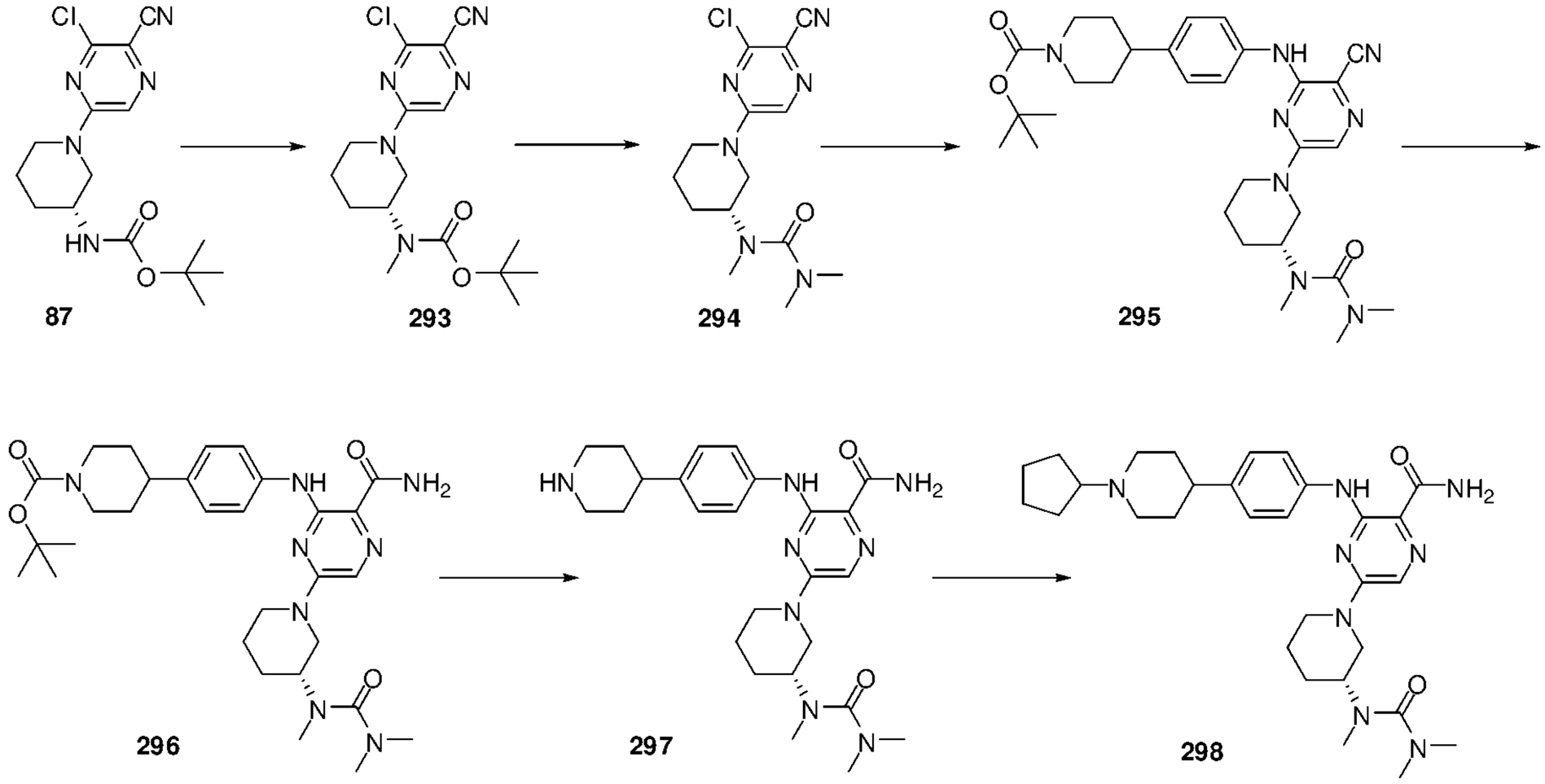
實例224：合成(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基-1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



292

以與實例223中所描述類似之方式，使用丙醯氯製備(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基-1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**292**)。MS $C_{28}H_{40}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 537.4, $(M-H)^-$ 535.3。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.37 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.81-3.77 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.88 (6H, s), 2.42 (2H, m), 2.20-2.11 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.71-1.61 (3H, m), 1.27 (3H, s), 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz) ppm。

實例225：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



使(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**87**，550 mg，1.63 mmol)溶解於20 mL DMF中。向其中添加NaH(60%於礦物油中，98 mg，2.45 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，且接著添加碘甲烷(305 μL，4.89 mmol)。其攪拌1.5小時，用120 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，濃縮，且使用己烷中0至50%

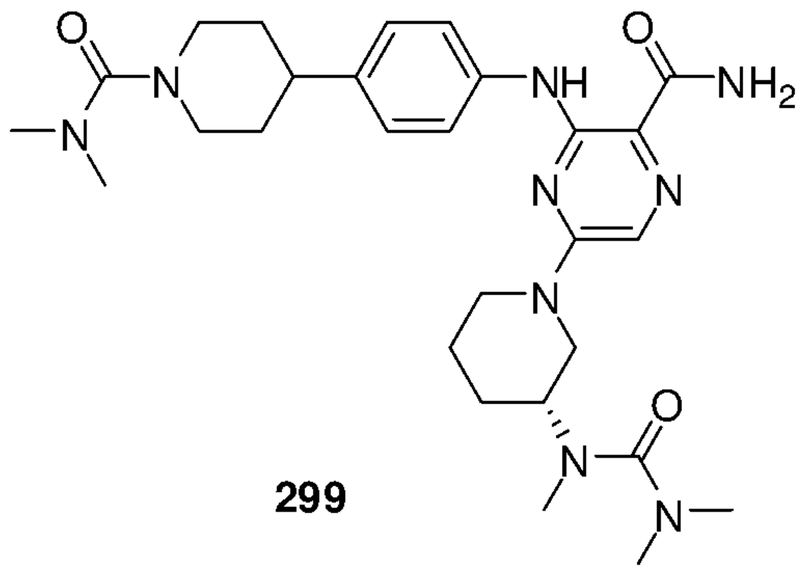
EtOAc，經受急驟管柱，分離(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**293**)。在室溫下將其用20 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理1小時，且混合物真空濃縮至乾。其溶解於5 mL DMF及15 mL二噁烷中。向其中添加DIEA (1.45 mL，8.15 mmol)且接著添加二甲基胺甲醯氯(300 μL，3.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用120 mL EtOAc稀釋，用水洗滌2次，乾燥，濃縮，且使用DCM中0至5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈白色固體狀之(R)-1-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,3,3-三甲基脲(**294**，490 mg，整體93%)。

將(R)-1-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,3,3-三甲基脲(**294**，390 mg，1.21 mmol)、4-(4-胺基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(670 mg，2.42 mmol)、細粉碳酸銫(1600 mg，4.84 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (134 mg，0.60 mmol)、BINAP (374 mg，0.60 mmol)於60 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣5分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌2小時。混合物冷卻至室溫，用120 mL EtOAc稀釋，且過濾。濾液真空濃縮且使用DCM中20%至100% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-4-(4-(3-氰基-6-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**295**)，產率>80%。其溶解於40 mL MeOH及10 mL DMSO中。向其中添加兩個NaOH固體珠粒(約200 mg)且接著添加2 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌3小時，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，且旋轉蒸發濃縮。殘餘物用120 mL EtOAc稀釋，用水洗滌2次，濃縮，且使用DCM中0至7% MeOh，經受二氧化矽急驟管柱，得到粗(R)-4-(4-(3-胺甲醯基-6-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)

吡嗪-2-基胺基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**296**)。其用30 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理90分鐘，且真空濃縮，得到粗(R)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**297**)鹽酸鹽。

使粗(R)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**297**) (100 mg，0.18 mmol)溶解於10 mL DCE及10 mL二噁烷中。向其中添加DIEA (160 μL，0.90 mmol)及環戊酮(320 μL，3.60 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，且向其中添加HOAc (100 μL，1.8 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (190 mg，0.90 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。其用10 mL MeOH稀釋，真空濃縮，用0.5 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**298**) (29 mg，29%)。MS $C_{30}H_{44}N_8O_2$之實驗值$(M+H)^+$ 549.6。UV: λ=269, 276, 306, 335, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.53 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.72 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.56 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.13 (2H, m), 3.00 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.77 (6H, s), 2.21 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.03-1.65 (12H, m) ppm。

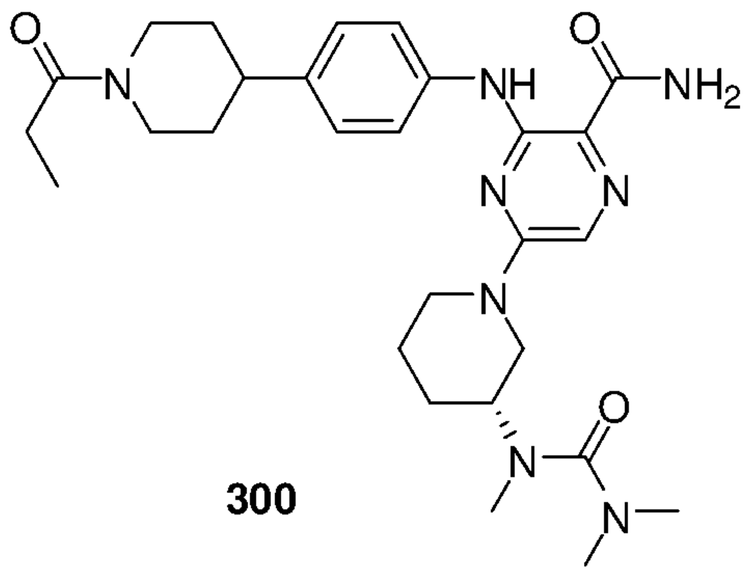
實例226：合成(R)-3-(4-(1-(二甲基胺甲醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



299

以與實例223中所描述類似之方式，使用(R)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**297**)製備(R)-3-(4-(1-(二甲基胺甲醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**299**)。MS $C_{28}H_{41}N_9O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 552.5。UV: λ=268, 276, 305, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.61 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.54 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.80 (1H, s), 3.77 (1H, s), 3.58 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.93 (2H, m), 2.87 (6H, s), 2.82 (3H, s), 2.78 (6H, s), 2.65 (1H, m), 2.42 (2H, m), 1.98-1.63 (8H, m) ppm。

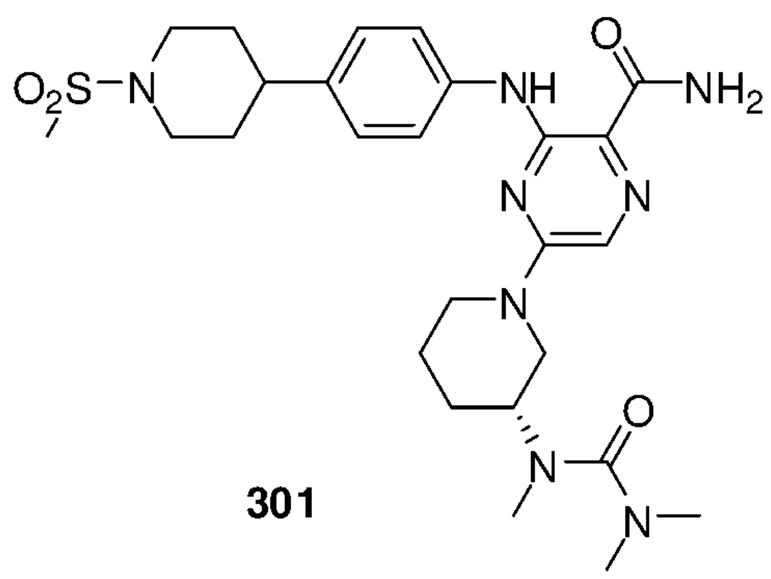
實例227：合成(R)-3-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



300

以與實例226中所描述類似之方式，使用丙醯氯製備(R)-3-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**300**)。MS $C_{28}H_{40}N_8O_3$之實驗值$(M+H)^+$ 537.5。UV: λ=268, 276, 305, 336, 373 nm。

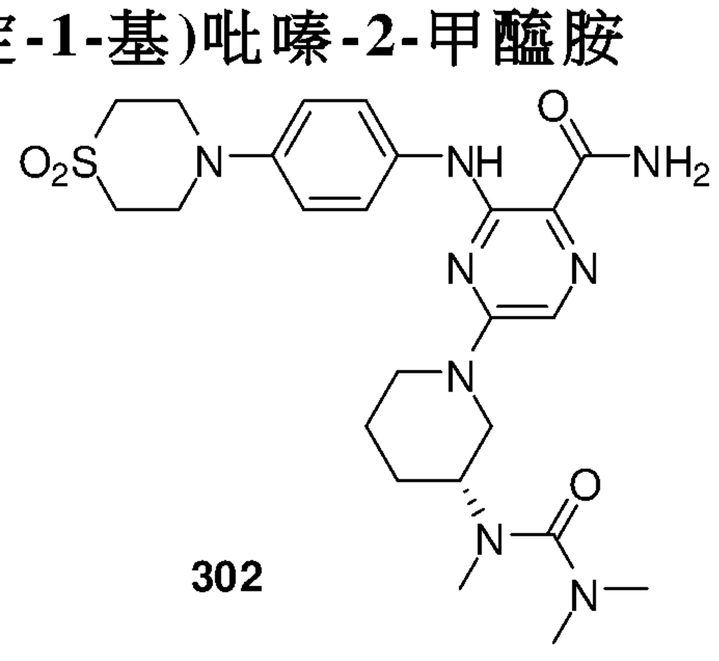
實例228：合成(R)-3-(4-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



301

以與實例226中所描述類似之方式，使用甲烷磺醯氯製備(R)-3-(4-(1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**301**)。MS $C_{26}H_{38}N_8O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 559.4。UV: λ=268, 277, 305, 336, 372 nm。

實例229：合成(R)-3-(4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

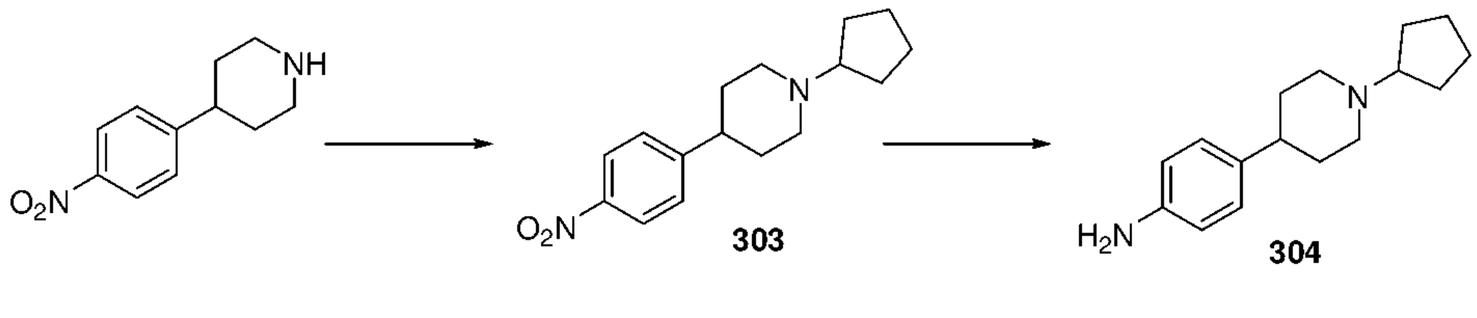


302

以與實例226中所描述類似之方式，使用4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯胺製備(R)-3-(4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯基胺基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**302**)。MS $C_{24}H_{34}N_8O_4S$之實驗值$(M+H)^+$ 531.1, $(M-H)^-$ 529.3。UV: λ=310, 348, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.61 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.01 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.54 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.77 (4H, m), 3.56 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.16 (4H, m), 2.99 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.78 (6H, s), 2.01-

1.88 (3H, m), 1.65 (1H, m) ppm。

實例230：合成5-((2R,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



4-(4-硝基苯基)哌啶(5 g，24 mmol)溶解於MeOH (240 mL)中。向該溶液添加環戊酮(6.5 mL，73 mmol)及乙酸(3 mL)。混合物攪拌1小時，且接著添加$NaBH_3CN$ (6.1 g，97 mmol)。混合物在室溫下攪拌12小時。溶劑在減壓下移除，且殘餘物懸浮於EtOAc中。有機懸浮液用1N NaOH (水溶液)、水及鹽水洗滌，乾燥，濃縮且藉由急驟管柱層析(MeOH/DCM)來純化，獲得1-環戊基-4-(4-硝基苯基)哌啶(**303**) (6.5 g，24 mmol，100%產率)。

使1-環戊基-4-(4-硝基苯基)哌啶(**303**) (6.5 g，24 mmol)溶解於IPA (70 mL)及2M HCl (水溶液) (18 mL)中，且添加10% Pd/C (2 g)。所得混合物在帕爾震盪器(Parr shaker)上在50 psi氫氣下攪動18小時。反應混合物經矽藻土過濾，且溶劑在減壓下移除，得到4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**) (4.0 g，14 mmol，60%產率)。

向1公升圓底燒瓶添加(R)-5-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊酸(10 g，27 mmol)、N-甲氧基-N-甲基胺-HCl (5.3 g，55 mmol)、PyBOP (21 g，41 mmol)及MeCN (400 mL)。添加DIEA (19 mL，110 mmol)且在室溫下攪拌反應物12小時。溶劑在減壓下移除且殘餘物懸浮於EtOAc中且用1N NaOH (水溶液) (3次)且接著2N HCl (水溶液) (2次)洗滌，接著飽和$NaHCO_3$ (水溶液) (1次)、接著鹽水(1次)洗滌。接著產物藉由管柱層析(EtOAc/己烷)來純化，得到呈透明油狀之N-甲氧基-N-甲基-(R)-5-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊醯胺(**305**) (10.9 g，26.7 mmol，99%產率)。

使N-甲氧基-N-甲基-(R)-5-(苯甲氧基羰基胺基)-2-(第三丁氧基羰基胺基)-戊醯胺(**305**) (10 g，24 mmol)溶解於THF (250 mL)中且在乾冰丙酮浴中溶液冷卻至-30℃。MeMgBr (3M Et_2O溶液，123 mL，369 mmol)經30分鐘逐滴添加。使浴溫緩慢增加至0℃且接著維持在0℃下直至TLC顯示反應無進一步進展(約80-90%完全)。接著在0℃下飽和NH_4Cl (水溶液)緩慢添加至反應混合物且在減壓下移除THF。接著所得水溶液用EtOAc萃取且萃取物用水且接著鹽水洗滌。接著殘餘物藉由管柱層析(EtOAc/己烷)來純化，得到(R)-6-(苯甲氧基羰基胺基)-3-(第三丁氧基羰基胺基)-2-己酮(**306**) (6.5 g，18 mmol，75%產率)。

(R)-6-(苯甲氧基羰基胺基)-3-(第三丁氧基羰基胺基)-2-己酮(**306**) (14.3 g，39.3 mmol)分成相等2批且各批溶解於IPA (70 mL)中，與10% Pd/C (5.5 g)組合，且在帕爾震盪器上在50 psi壓力下氫化12小時。合併各批，經矽藻土過濾且真空濃縮，得到呈透明油狀之(R)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**307**) (8.2 g，38 mmol，97%產率)。

(R)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**307**) (8.2 g，38 mmol)懸浮於DCM (500 mL)及DIEA (13.4 mL，76.9 mmol)之溶液中。接著氯甲酸苯甲酯(6.6 mL，46 mmol)經5分鐘逐滴添加且反應物在0℃下攪拌30分鐘。接著添加水且使混合物達至室溫並攪拌30分鐘。分離有機相，用1M HCl (水溶液)、飽和$NaHCO_3$ (水溶液)及鹽水洗滌。在TLC上，反式異構體(**309**)展示二氧化矽R_f值高於順式異構體(**308**)。兩種非對映異構體藉由二氧化矽急驟管柱層析(EtOAc/己烷)分離。來自第一次純化之混合溶離份合併且進行第二次純化。兩次純化後，獲得(2R,3R)-3-(第三丁氧基羰基胺基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(**308**) (2.5 g，7.2 mmol，19%產率)及(2S,3R)-3-(第三丁氧基羰基胺基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(**309**) (8 g，23 mmol，61%產率)。

使(2R,3R)-3-(第三丁氧基羰基胺基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(**308**) (1.7 g，4.9 mmol)溶解於IPA (20 mL)中。添加10% Pd/C (1 g)且混合物在帕爾震盪器上在50 psi壓力下氫化12小時。反應混合物經矽藻土過濾，且溶劑在減壓下移除，得到(2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**310**) (1.1 g，5.1 mmol，100%產率)。

(2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**310**) (1.1 g，5.1 mmol)溶解於THF (20 mL)中。向攪拌溶液中添加DIEA (1.34 mL，7.7

mmol)，接著添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(1.07 g，6.2 mmol)。將反應物在室溫下攪拌1小時。添加額外量之3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(200 mg，1.2 mmol)，且反應物再攪拌一小時。溶劑在減壓下移除，且殘餘物懸浮於EtOAc中。有機混合物用1N HCl (水溶液)、飽和$NaHCO_3$ (水溶液)及鹽水洗滌，乾燥，且真空濃縮。殘餘物接著藉由二氧化矽急驟管柱層析(EtOAc/己烷)來純化，得到(2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**311**) (1.54 g，4.38 mmol，86%產率)。

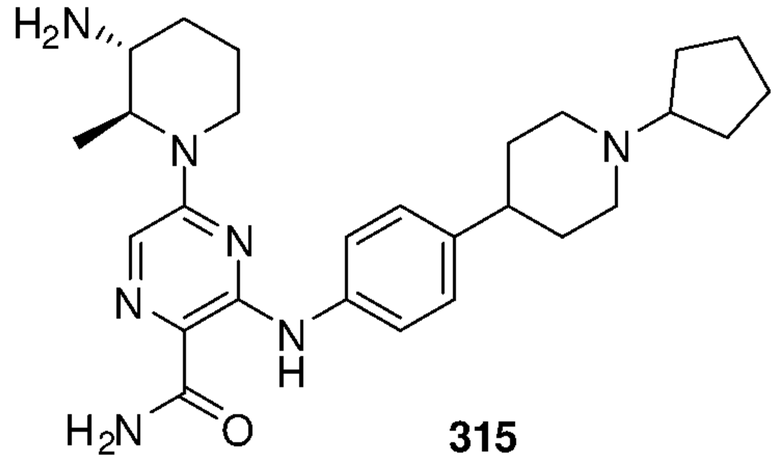
將(2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**311**) (390 mg，1.1 mmol)、4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**) (406 mg，1.7 mmol)、細粉Cs_2CO_3 (1.1 g，3.3 mmol)、BINAP (207 mg，0.33 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (75 mg，0.33 mmol)合併且懸浮於二噁烷(30 mL)及水(1 mL)中。混合物用氮氣流噴射10分鐘，且接著在氮氣氛圍下在115℃油浴中攪拌5小時。混合物冷卻至室溫，用EtOAc (100 mL)稀釋，攪拌，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物經受二氧化矽急驟管柱層析(MeOH/DCM)，得到(2R,3R)-1-(5-氰基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**312**) (430 mg，0.74 mmol，68%產率)。

使(2R,3R)-1-(5-氰基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**312**) (430 mg，0.74 mmol)溶解於MeOH (25 mL)、DMSO (4.4 mL)及TEA (0.22 mL，1.6 mmol)中。溶液冷卻至0℃，且添加30% H_2O_2 (175 μL，1.5 mmol)與4N NaOH (384 μL，1.5 mmol)之預混合溶液。反應物在0℃下攪拌1小時。添加

額外量之30% H_2O_2 (175 μL，1.5 mmol)與4N NaOH (384 μL，1.5 mmol)之預混合溶液，且反應物在0℃下再攪拌一小時。接著添加MeCN (10 mL)且溶液在室溫下攪拌10分鐘。溶劑在減壓下移除，且殘餘物經受二氧化矽急驟管柱層析(MeOH/DCM)，得到(2R,3R)-1-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**313**) (430 mg，0.74 mmol，97%產率)。

在室溫下將(2R,3R)-1-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**313**) (430 mg，0.74 mmol)在DCM (20 mL)及TFA (7 mL)中處理2小時。將混合物真空濃縮，溶解於MeOH/水中，且使用含5 mM HCl之水溶液及純MeCN作為移動相，進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之5-((2R,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**314**)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 478.5。UV: λ=264, 274, 304, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.66 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.03 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=11.0 Hz), 3.72 (2H, d, J=10.0 Hz), 3.56 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.11 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.22-1.70 (16H, m), 1.32 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。

實例231：合成5-((2S,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

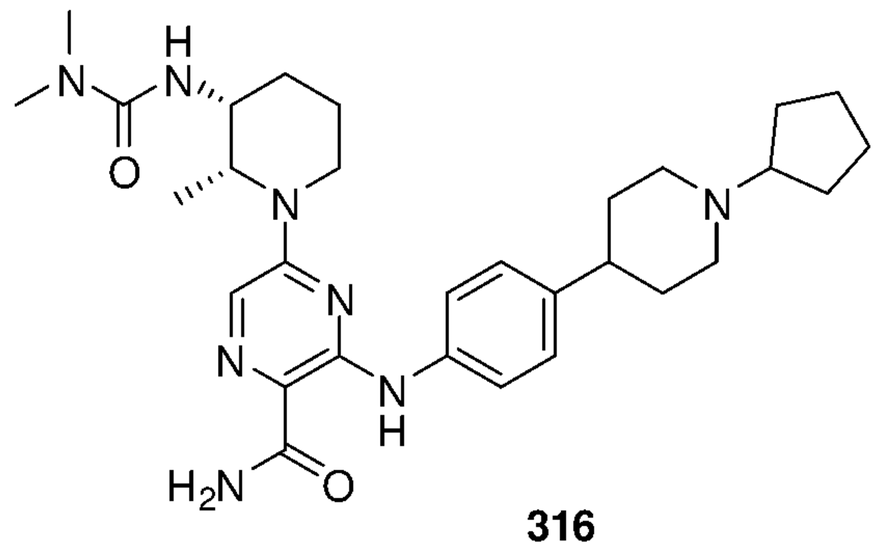


315

標題化合物5-((2S,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌

啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**315**)係藉由針對實例230所示之相同合成流程，使用(2S,3R)-3-(第三丁氧基羰基胺基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(**309**)來製備。其使用逆相製備型HPLC呈鹽酸鹽形式分離。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 478.4。UV: λ=263, 272, 304, 334, 370 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.70 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.89 (1H, m), 4.30 (1H, d, J=13.5 Hz), 3.72 (2H, d, J=10.0 Hz), 3.56 (2H, m), 3.25 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.24-1.71 (16H, m), 1.39 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。

實例232：合成3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

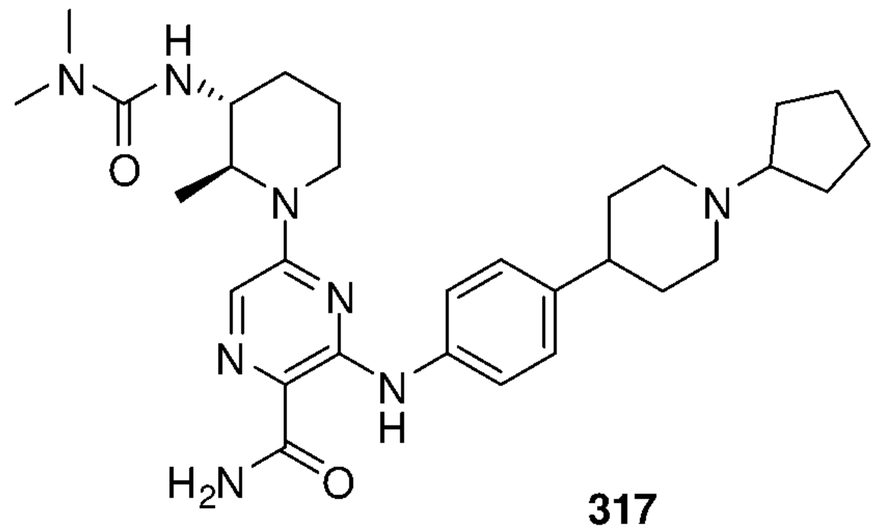


316

使5-((2R,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**314**) (15 mg，0.027 mmol，HCL鹽)溶解於3 mL NMP中且在室溫下攪拌。向其中添加DIEA (47 μL，0.27 mmol)且接著添加二甲基胺甲醯氯(15 μL，0.162 mmol)。將混合物攪拌1小時，用TFA (0.1 mL)淬滅，且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**316**) (14 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 549.8。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz),

4.98 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.54 (1H, m), 3.13 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.02 (6H, s), 2.85 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.88 (4H, m), 1.79-1.64 (5H, m), 1.17 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。

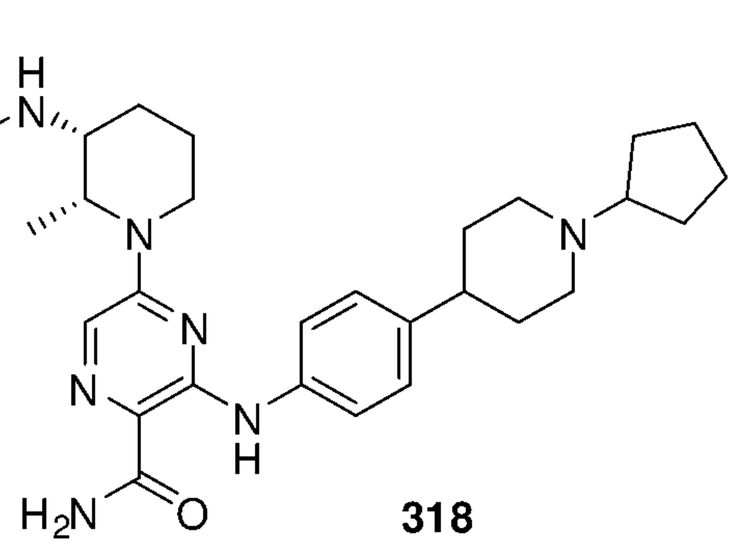
實例233：合成3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2S,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



317

標題化合物3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2S,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**317**)係藉由針對實例232所示之相同合成流程，使用5-((2S,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**315**)來製備。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 549.8。UV: λ=268, 277, 306, 336, 373 nm。

實例234：合成5-((2R,3R)-3-苯甲醯胺基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

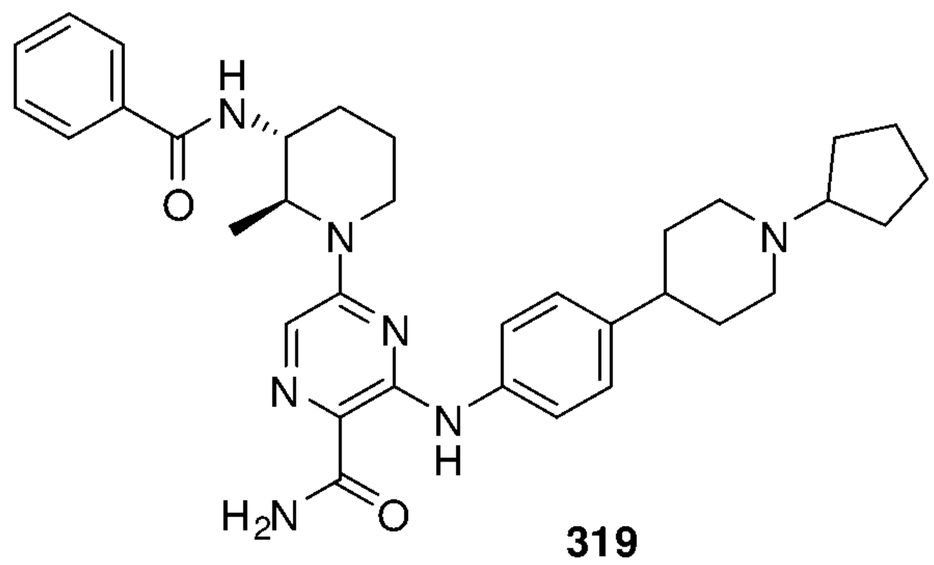


318

標題化合物5-((2R,3R)-3-苯甲醯胺基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**318**)係藉由針對實例232所

示之相同合成方法，使用苯甲醯氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 582.8。UV: λ=268, 276, 304, 334, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.88 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.52 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.0 Hz), 5.24 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.62 (2H, m), 3.54 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.07 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.20 (2H, m), 2.04 (3H, m), 1.97 (1H, m), 1.85 (5H, m), 1.74 (5H, m), 1.21 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。

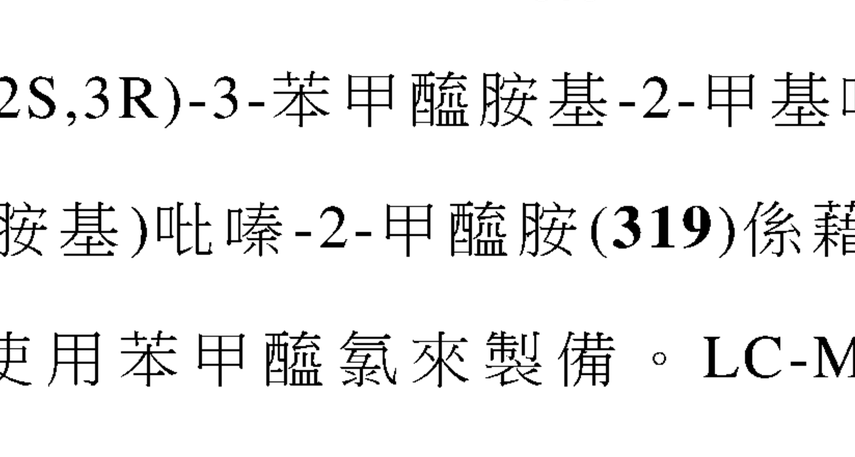
實例235：合成5-((2S,3R)-3-苯甲醯胺基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



319

標題化合物5-((2S,3R)-3-苯甲醯胺基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**319**)係藉由針對實例233所示之相同合成方法，使用苯甲醯氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 582.9。UV: λ=267, 277, 306, 336, 373 nm。

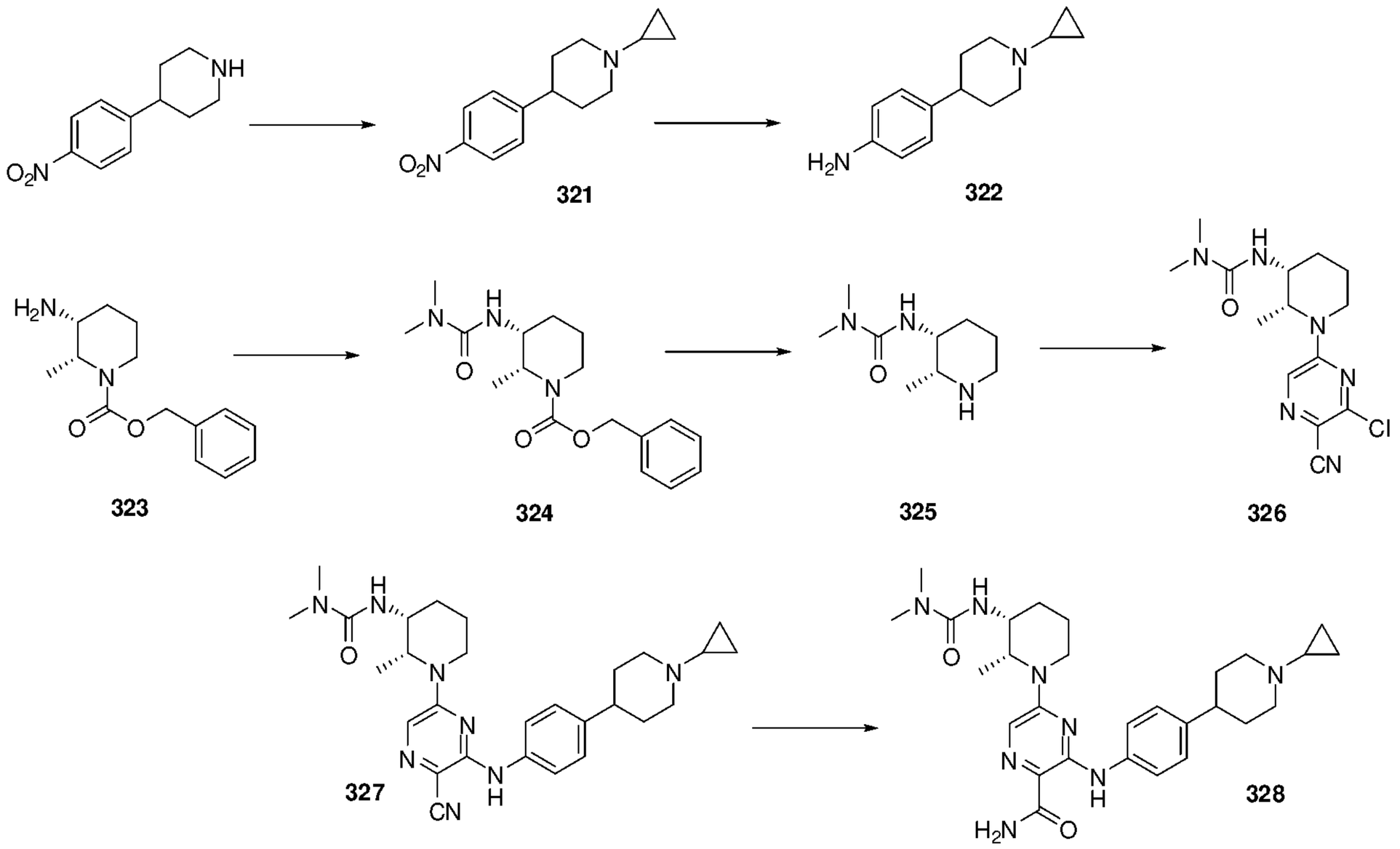
實例236：合成3-(4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-乙基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



320

標題化合物3-(4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-乙基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**320**)係藉由針對實例232所示之相同合成流程，使用市售EtMgBr試劑及環丁酮來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 549.6。UV: λ=269, 280, 307, 337, 373 nm。

實例237：合成3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



使4-(4-硝基苯基)哌啶(3.0 g，14.5 mmol)溶解於200 mL MeOH及6 mL乙酸中。向其中添加(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(8.8 mL，43.6 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。接著向其中添加$NaBH_3CN$ (5.5 g，87.3 mmol)，且混合物送至連接有冷凝器之65℃浴。發現反應在16小時內澈底完成。混合物旋轉蒸發濃縮，且EtOAc傾倒至殘餘物中。有機混合物用1N NaOH及水(2次)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，旋轉蒸發濃縮且使用DCM中0至4% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈稠油狀之1-環丙基-4-(4-硝基苯基)哌啶(**321**)。其溶解於

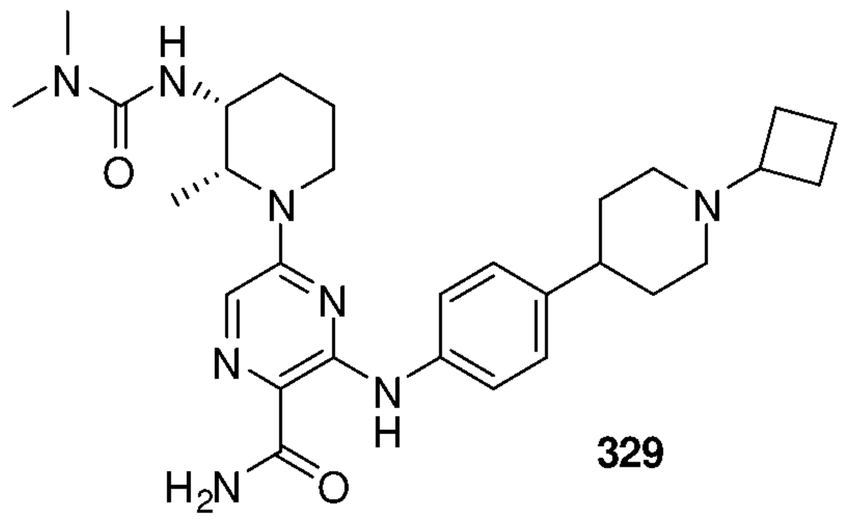
300 mL iPrOH中。向其中添加40 μL 6N HCl及10% Pd/C (1.0 g)。混合物在帕爾震盪器上在40 psi下氫化16小時。其經矽藻土過濾，且固體餅用MeOH澈底清洗。濾液真空濃縮，得到呈白色固體狀之4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯胺(**322**，鹽酸鹽) (3.06 g，兩步83%)。

使市售(2R,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(**323**，CAS: 104461-49-7) (900 mg，3.63 mmol)溶解於30 mL MeCN中且在室溫下攪拌。向其中添加DIEA (1.89 mL，10.89 mmol)且接著逐滴添加二甲基胺甲醯氯(1.00 mL，10.89 mmol)。混合物攪拌隔夜，旋轉蒸發濃縮，用EtOAc稀釋，用水洗滌2次，經$MgSO_4$乾燥，旋轉蒸發濃縮，使用DCM中0至4% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，得到(2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(**324**)。其溶解於100 mL iPrOH中，且在帕爾震盪器上在35 psi下用10% Pd/C (1.0 g)氫化隔夜。混合物經矽藻土過濾，且濾液真空濃縮，得到呈稠油狀之1,1-二甲基-3-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)脲(**325**)。其溶解於30 mL無水DMF中。向其中添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(630 mg，3.6 mmol)且接著添加DIEA (1.25 mL，7.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。其用300 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，經$MgSO_4$乾燥，旋轉蒸發濃縮，且使用DCM中0至4% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離3-((2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**326**) (850 mg，三步之整體產率73%)。

將3-((2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**326**) (80 mg，0.25 mmol)、4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯胺(**322**，鹽酸鹽，76 mg，0.30 mmol)、細粉碳酸銫(326 mg，1.00 mmol)、

$Pd(OAc)_2$ (18 mg，0.08 mmol)、BINAP (50 mg，0.08 mmol)於15 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌3小時。混合物冷卻至室溫，用100 mL EtOAc稀釋，且使用ChemGlass OP-6602-12拋棄式漏斗過濾。濾液真空濃縮且使用DCM中0至5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離3-((2R,3R)-1-(5-氰基-6-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**327**)。其溶解於10 mL MeOH及2 mL DMSO中。向其中添加100 μL Et_3N、100 mg粉末碳酸銫，且接著添加0.5 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，旋轉蒸發濃縮。將殘餘物用0.3 mL TFA處理，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**328**) (76 mg，58%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 521.8。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.98 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.77 (1H, s), 3.74 (1H, s), 3.34 (2H, m), 3.02 (1H, m), 2.95 (6H, s), 2.90 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.15 (2H, m), 1.95-1.65 (6H, m), 1.17 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (4H, m) ppm。

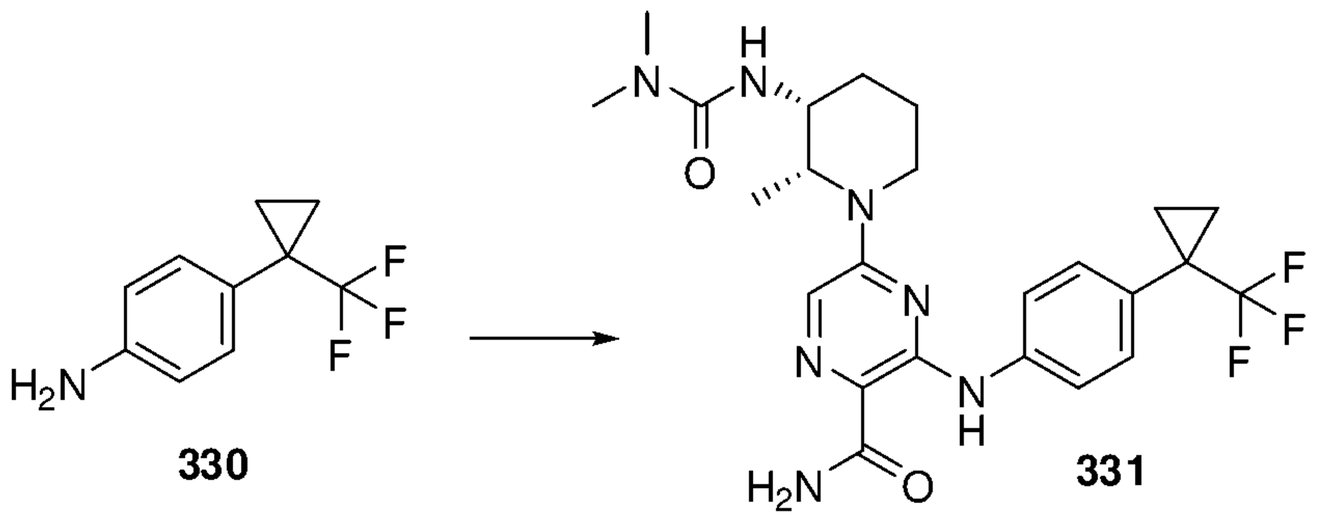
實例238：合成3-(4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(329)



329

標題化合物3-(4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**329**)係藉由針對實例237所示之相同合成流程，使用環丁酮來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 535.8。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.97 (1H, m), 4.35(1H, m), 3.87 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.59 (1H, s), 3.56 (1H, s), 3.04 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.92 (2H, m), 2.84 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.95-1.90 (6H, m), 1.73 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.17 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。

實例239：合成5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



330

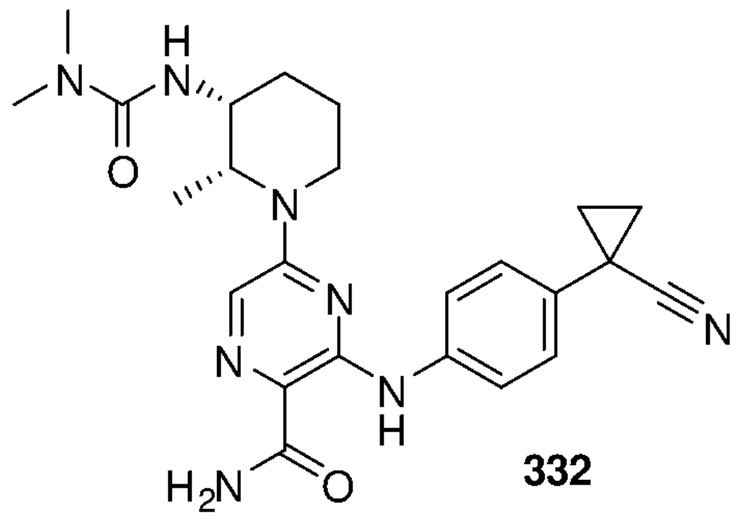
331

將1-溴-4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯(1.00 g，3.77 mmol)與胺基甲酸第三丁酯(1.77 g，15.1 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (350 mg，0.38 mmol)、XantPhos (650 mg，1.13 mmol)、細粉碳酸銫(7.40 g，22.6 mmol)混合於80 mL二噁烷中。混合物使用氮氣流脫氣5分鐘，且在115℃浴中在

氮氣氛圍下攪拌7小時。其冷卻至室溫，用200 mL EtOAc稀釋，充分攪拌，使用ChemGlass OP-6602-12拋棄式漏斗過濾，真空濃縮，且使用DCM中0至1% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基胺基甲酸第三丁酯。在室溫下將其用1:1 DCM/TFA (10 mL/10 mL)處理10分鐘，真空濃縮，溶於氯仿中，用1N NaOH (水溶液)及水洗滌，乾燥，濃縮且經受二氧化矽急驟管柱，分離4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯胺(**330**) (300 mg，40%)。

標題化合物5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**331**)係使用針對實例237所示之相同合成流程，使用4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯胺(**330**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 506.5。UV: λ=269, 279, 307, 334, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.05 (1H, m), 4.29 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.96 (6H, s), 1.89 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.31 (2H, m), 1.16 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.04 (2H, m) ppm。

實例240：合成3-(4-(1-氰基環丙基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

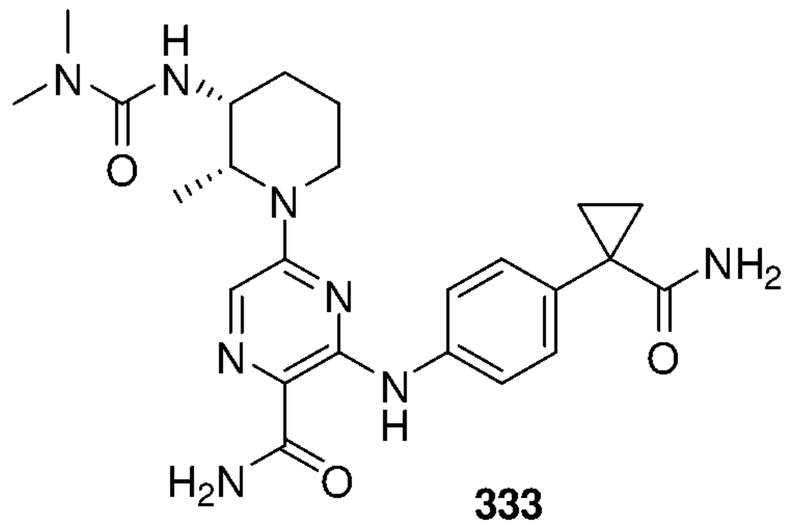


332

標題化合物3-(4-(1-氰基環丙基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**332**)係藉由針對實例237所

示之相同合成流程，使用1-(4-胺基苯基)環丙烷甲腈來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 463.4。UV: λ=270, 280, 308, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.66 (2H, d, J=8,5 Hz), 7.64 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.08 (1H, m), 4.27 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.97 (6H, s), 1.90 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.67 (3H, m), 1.43 (2H, m), 1.16 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。在最終步驟中亦發現化合物**333**，3-(4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺且作為主要副產物分離。

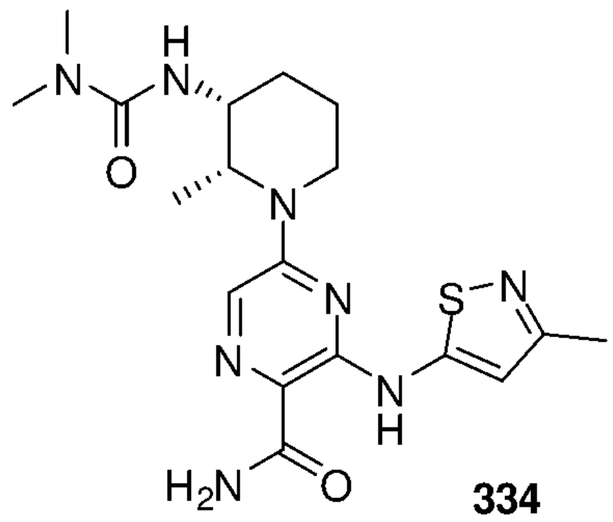
實例241：合成3-(4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



333

在製備3-(4-(1-氰基環丙基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**332**)期間的最終步驟中發現標題化合物3-(4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**333**)且作為主要副產物分離。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 481.3。UV: λ=270, 279, 307, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.67 (2H, d, J=8,5 Hz), 7.64 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.08 (1H, m), 4.27 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.96 (6H, s), 1.90 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.48 (2H, m), 1.16 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.06 (2H, m) ppm。

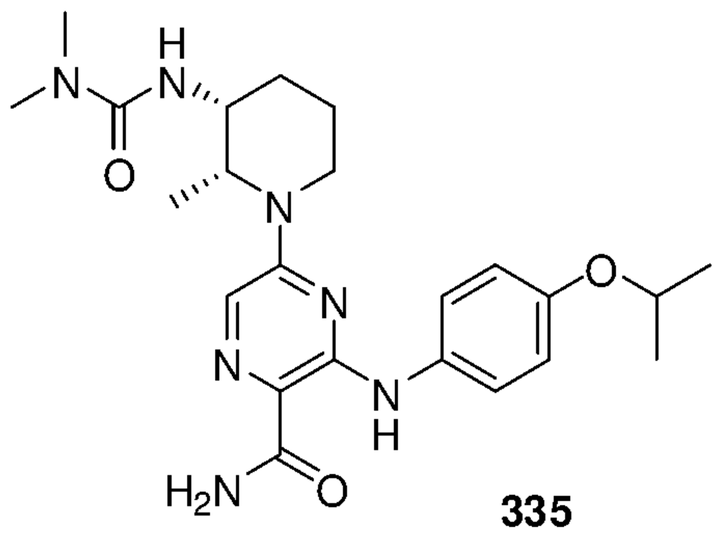
實例242：合成5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



334

標題化合物5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**334**)係藉由針對實例237所示之相同合成流程，使用5-胺基-3-甲基異噻唑鹽酸鹽來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 419.5。UV: λ=279, 287, 315, 343, 368 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.88 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.05 (1H, m), 4.44 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.95 (6H, s), 2.47 (3H, s), 1.99-1.90 (2H, m), 1.80-1.72 (2H, m), 1.27 (3H, d, J= 7.0 Hz) ppm。

實例243：合成5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-異丙氧基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

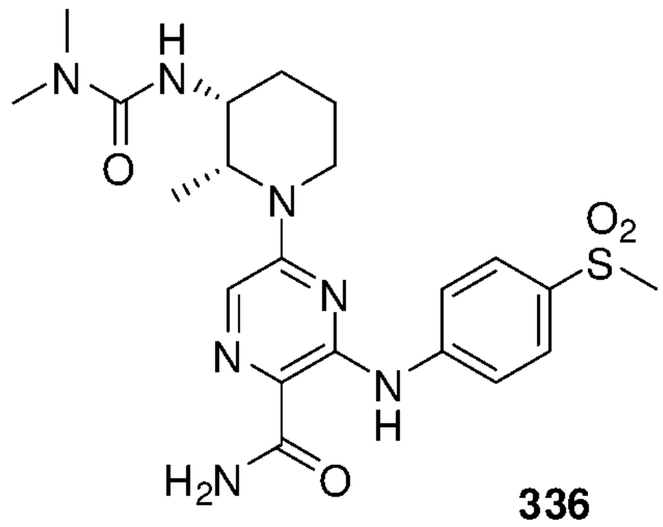


335

標題化合物5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-異丙氧基苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**335**)係藉由針對實例237所示之相同合成流程，使用4-異丙氧基苯胺來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 456.3。UV: λ=269, 275, 304, 339, 373 nm。質子NMR (CD_3OD):

δ 7.58 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.85 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.97 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.30 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.95 (6H, s), 1.87 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.30 (6H, d, J=6.5 Hz), 1.14 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。

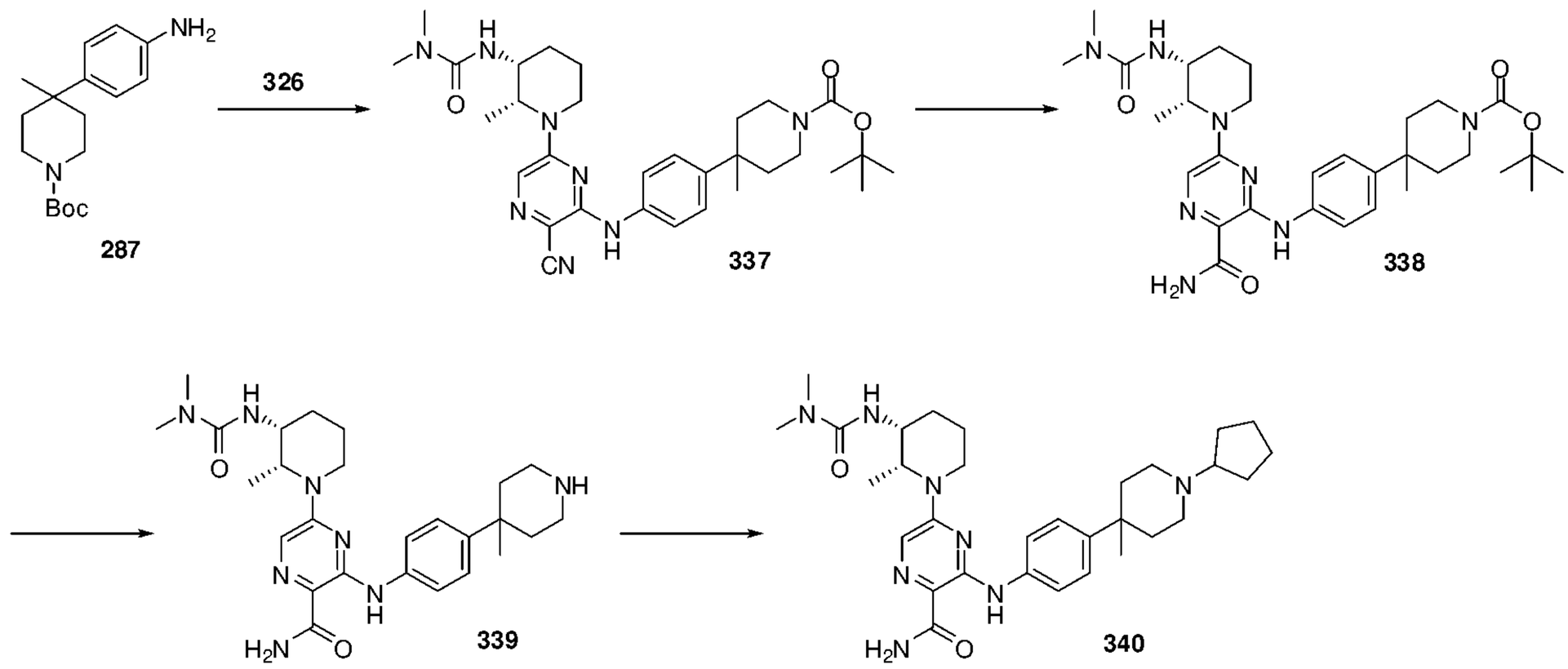
實例244：合成5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



336

標題化合物5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺醯基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**336**)係藉由針對實例237所示之相同合成流程，使用4-甲基磺醯基苯胺來製備。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 476.2。UV: λ=280, 293, 319, 346, 367 nm。

實例245：合成3-(4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



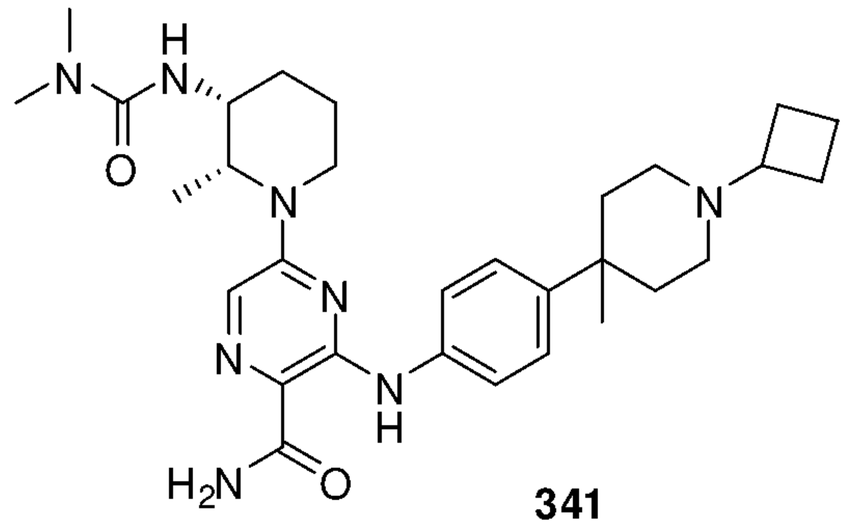
287 326 337 338 339 340

將3-((2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二

甲基脲(**326**) (300 mg，0.93 mmol)、4-(4-胺基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**287**) (325 mg，1.12 mmol)、細粉碳酸銫(1300 mg，4.00 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (67 mg，0.30 mmol)、BINAP (190 mg，0.30 mmol)於45 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌3小時。混合物冷卻至室溫，用150 mL EtOAc稀釋，且使用ChemGlass OP-6602-12拋棄式漏斗過濾。濾液真空濃縮且使用DCM中0至5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離4-(4-(3-氰基-6-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**337**)。其溶解於20 mL MeOH及4 mL DMSO中。向其中添加一個NaOH固體珠粒(約100 mg)且接著添加1 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌1小時，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，且旋轉蒸發濃縮。殘餘物用150 mL EtOAc稀釋，用水(2次)洗滌，乾燥，且使用DCM中0至5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離4-(4-(3-胺甲醯基-6-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**338**)。在室溫下將其用2:1 DCM及TFA (10 mL/5 mL)處理30分鐘且濃縮至乾，得到呈TFA鹽形式之粗5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**339**)。一半此鹽溶解於10 mL 1,2-二氯乙烷(DCE)及2 mL NMP中。向其中添加DIEA (700 μL，4.0 mmol)及環戊酮(1.06 mL，12.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。接著向其中添加乙酸(450 μL，8.0 mmol)且接著添加$NaBH(OAc)_3$ (510 mg，2.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，用20 mL MeOH稀釋，真空濃縮，用TFA (1 mL)酸化，且使用5 mM HCl

(水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之3-(4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**340**) (142 mg，4步之整體產率54%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 564.0。UV: λ=268, 278, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.73-7.63 (3H, m), 7.34 (2H, m), 5.05 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.64-3.50 (2H, m), 3.06 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.89-2.63 (3H, m), 2.23-2.09 (4H, m), 2.01-1.91 (4H, m), 1.89-1.62 (8H, m), 1.41-1.27 (3H, s), 1.17 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。

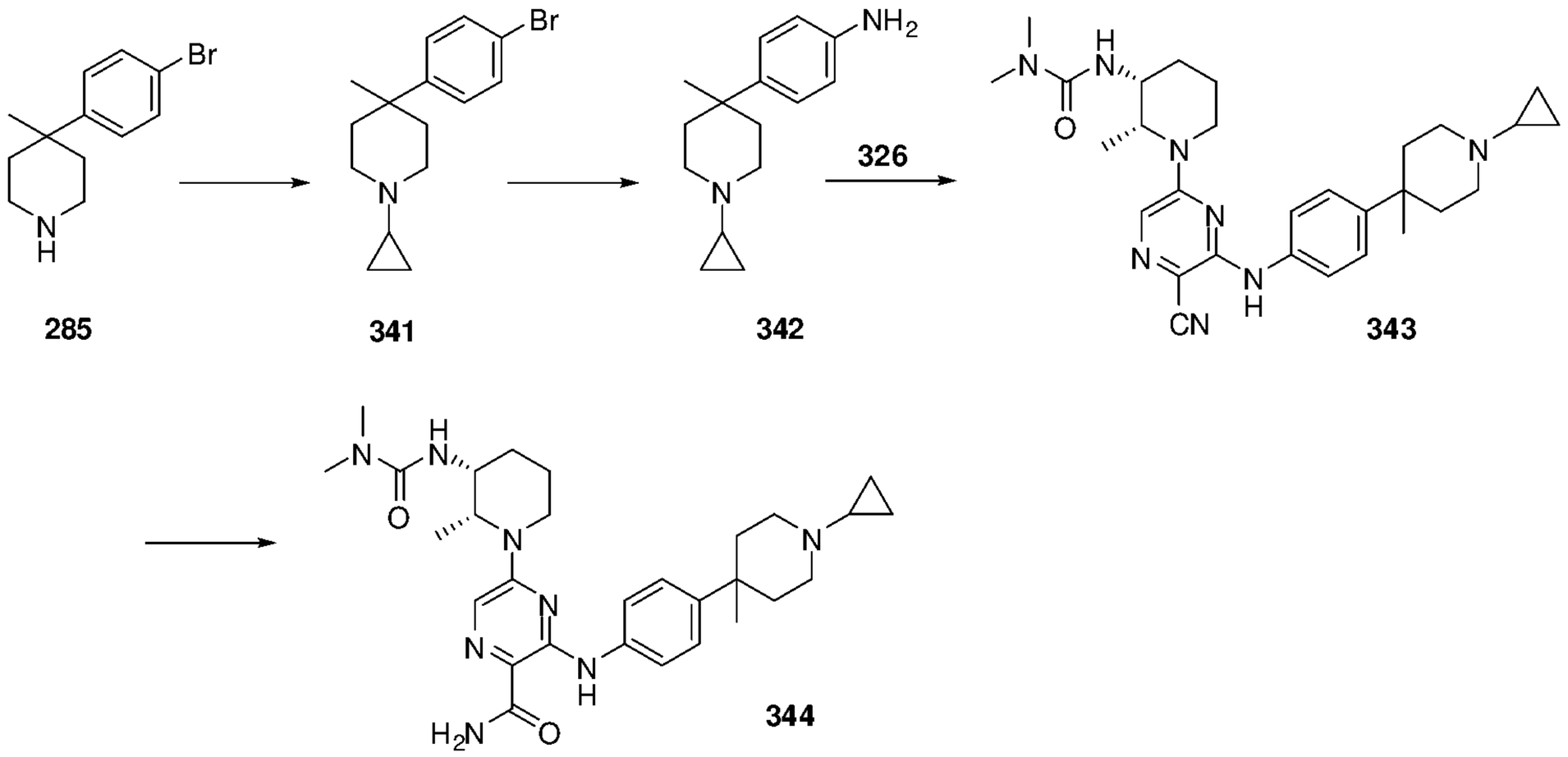
實例246：合成3-(4-(1-環丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



341

標題化合物3-(4-(1-環丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**341**)係藉由針對實例245所示之相同合成流程，使用環丁酮來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 549.9。UV: λ=268, 278, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.72-7.64 (3H, m), 7.34 (2H, m), 5.06 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.51-3.35 (2H, m), 3.12-3.04 (1H, m), 2.95 (6H, s), 2.70-2.61 (3H, m), 2.40-2.11 (6H, m), 1.93-1.64 (8H, m), 1.40-1.27 (3H, s), 1.17 (3H, d, J=6.5 Hz) ppm。

實例247：合成3-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



向4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶(**285**) (10.5 g，41.3 mmol)、(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(18.0 g，103.6 mmol)及$NaBH_3CN$ (12.46 g，198.1 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液添加乙酸(0.5 mL)。所得混合物在90℃下在N_2氛圍下攪拌2小時。反應物冷卻至室溫後，溶劑真空移除，且殘餘物分配於$NaHCO_3$水溶液(200 mL)與DCM (200 mL)中。分離各層，水溶液用DCM (50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮且使用PE中0至5% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱層析，得到呈油狀之4-(4-溴苯基)-1-環丙基-4-甲基哌啶(**341**) (8 g，66%)。

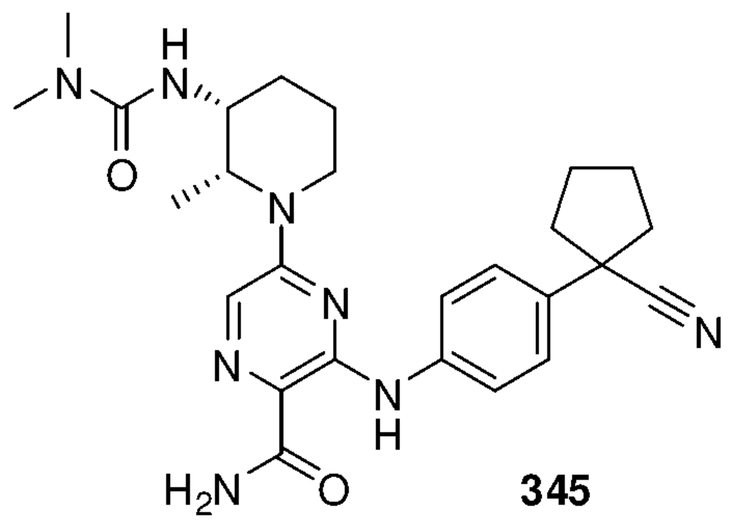
向4-(4-溴苯基)-1-環丙基-4-甲基哌啶(**341**) (16.0 g，54.5 mmol)、(二環己基膦基)聯苯(1.9 g，5.4 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (2.5 g，27.2 mmol)於無水THF (100 mL)中之懸浮液添加LiHMDS (1M，109 mL，109 mmol)。所得混合物用N_2淨化且接著在60℃下在N_2氛圍下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，混合物用水(100 mL)稀釋且用DCM (50 mL×3)萃取。

合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮且使用PE中0至50% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱層析，得到呈白色固體狀之4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(**342**) (5 g，40%)。質子NMR (CDCl3): δ 7.16 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.69 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.58 (2H, s), 2.82-2.65 (2H, m), 2.64-2.49 (2H, m), 2.14-2.04 (2H, m), 1.77-1.65 (2H, m), 1.21 (3H, s), 0.96-0.82 (1H, m), 0.56-0.28 (4H, m) ppm。

將3-((2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**326**) (75 mg，0.23 mmol)、4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(**342**) (65 mg，0.28 mmol)、細粉碳酸銫(230 mg，0.70 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (16 mg，0.07 mmol)、BINAP (44 mg，0.07 mmol)於20 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌2小時。混合物冷卻至室溫，用100 mL EtOAc稀釋，且使用ChemGlass OP-6602-12拋棄式漏斗過濾。濾液真空濃縮且使用DCM中0至10% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離3-((2R,3R)-1-(5-氰基-6-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**343**)。其溶解於10 mL MeOH及2 mL DMSO中。向其中添加細粉碳酸銫(50 mg)、DIEA (60 μL)且接著添加0.5 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，且旋轉蒸發濃縮。殘餘物用TFA (0.5 mL)酸化且使用5 mM HCl(水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之3-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**344**) (68 mg，2步整體產率55%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 535.9。UV: λ=268, 278, 306,

336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.74-7.64 (3H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 5.08 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.62-3.47 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.96 (6H, s), 2.70-2.64 (2H, m), 2.20-2.12 (2H, m), 1.91-1.86 (4H, m), 1.75 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.45-1.26 (3H, s), 1.17 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02-0.89 (4H, m) ppm。

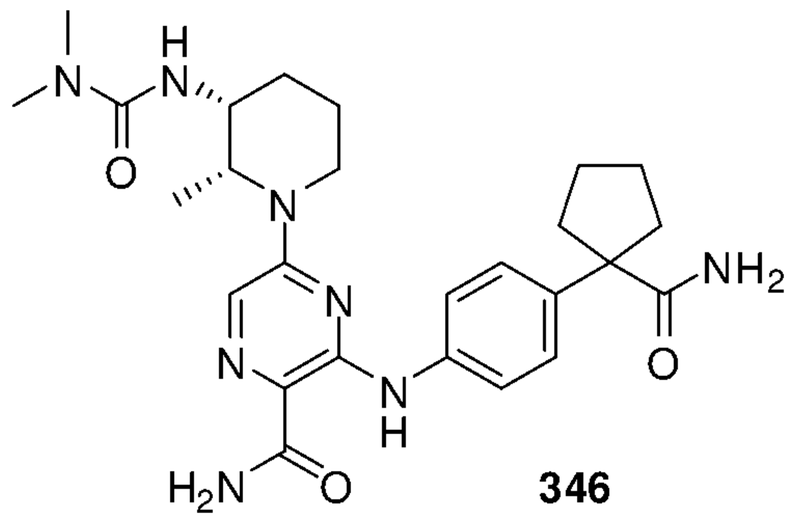
實例248：合成3-(4-(1-氰基環戊基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



345

標題化合物3-(4-(1-氰基環戊基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**345**)係藉由針對實例247所示之相同合成流程，使用1-(4-胺基苯基)環戊烷甲腈來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 491.6。UV: λ=269, 279, 307, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.69 (2H, d, J=8,5 Hz), 7.64 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.08 (1H, m), 4.28 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.42 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.99 (4H, m), 1.90 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.16 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。在最終步驟中亦發現化合物**346**，3-(4-(1-胺甲醯基環戊基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺且作為主要副產物分離。

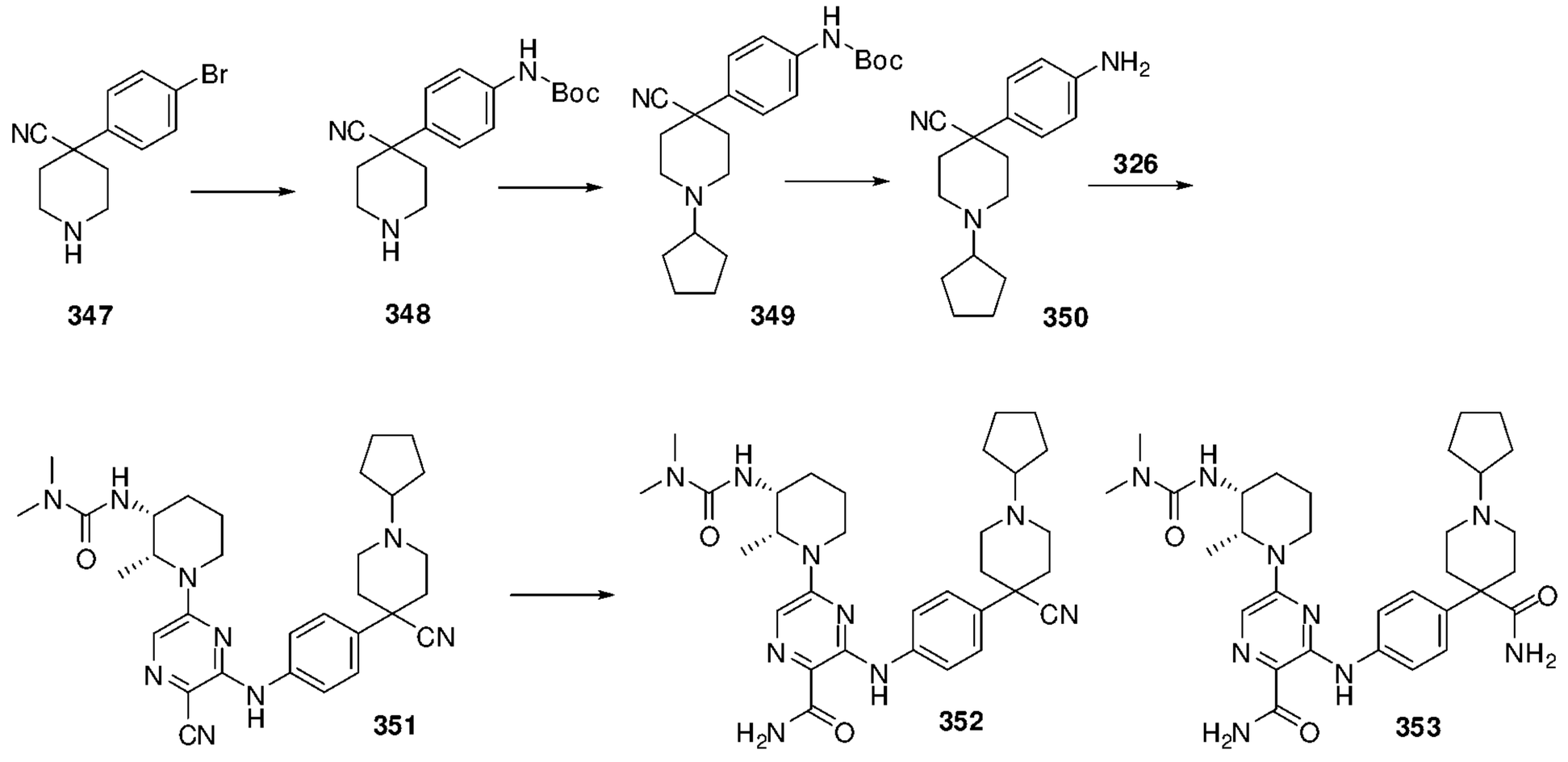
實例249：合成3-(4-(1-胺甲醯基環戊基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



346

在製備3-(4-(1-氰基環戊基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**345**)期間的最終步驟中發現標題化合物3-(4-(1-胺甲醯基環戊基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**346**)且作為主要副產物分離。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 509.5。UV: λ=270, 278, 307, 336, 372 nm。

實例250：合成3-(4-(4-氰基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(54)



347 **348** **349** **350** **351** **352** **353**

將4-(4-溴苯基)哌啶-4-甲腈(**347**，520 mg，1.96 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(460 mg，3.92 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (180 mg，0.20 mmol)、XantPhos (350 mg，0.60 mmol)、細粉Cs_2CO_3 (1.96 g，6.0 mmol)於30 mL二噁烷中之混合物用N_2流脫氣5分鐘且在115℃浴中在N_2氛圍中攪拌隔夜。其冷卻至室溫，用200 mL EtOAc稀釋且過濾。濾液真空濃縮

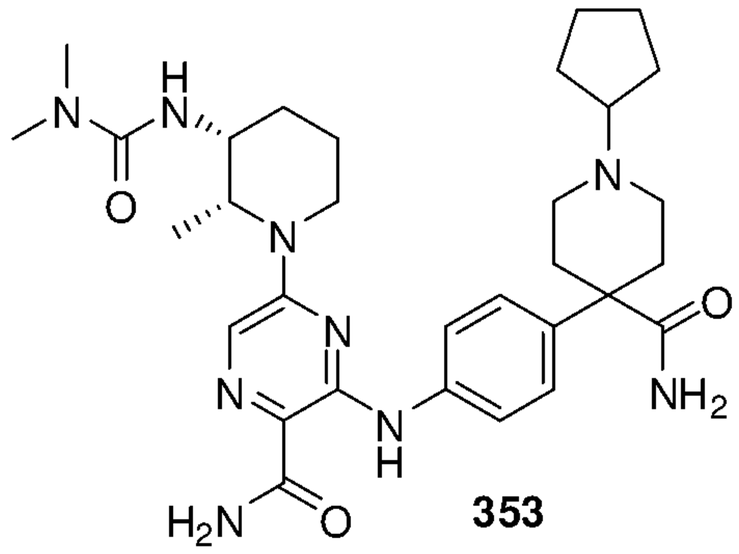
且使用DCM中0至30% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，得到4-(4-氰基哌啶-4-基)苯基胺基甲酸第三丁酯(**348**，230 mg，39%)。

化合物**348** (230 mg，0.77 mmol)溶解於20 mL MeOH及1 mL HOAc中。向該溶液添加環戊酮(280 μL，3.08 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2.5小時。接著添加$NaBH_3CN$ (290 mg，4.62 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。其真空濃縮，用150 mL EtOAc稀釋，用1N NaOH及水洗滌，乾燥，真空濃縮至乾，得到粗4-(4-氰基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基甲酸第三丁酯(**349**，280 mg，98%)。在室溫下將其用4N HCl之二噁烷溶液處理4小時且真空濃縮至乾，得到4-(4-胺基苯基)-1-環戊基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(**350**，250 mg，產率定量)。

將3-((2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**326**) (100 mg，0.31 mmol)、4-(4-胺基苯基)-1-環戊基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(**350**) (114 mg，0.37 mmol)、細粉碳酸銫(400 mg，1.24 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (22 mg，0.1 mmol)、BINAP (62 mg，0.1 mmol)於20 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌2.5小時。混合物冷卻至室溫，用100 mL EtOAc稀釋，且過濾。濾液真空濃縮且使用氯仿中0至10% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離3-((2R,3R)-1-(5-氰基-6-(4-(4-氰基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**351**)。其溶解於10 mL MeOH及1 mL DMSO中。向其中添加一個NaOH固體珠粒(約100 mg)、DIEA (60 μL)且接著添加1 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌1小時，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，且旋轉蒸發濃縮。殘餘物用TFA (0.5 mL)酸化且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN

作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之3-(4-(4-氰基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**352**) (22 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 574.6。UV: λ=270, 281, 309, 336, 371 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.78 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.09 (1H, m), 4.28 (1H, m), 3.88 (3H, m), 3.69 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.97 (6H, s), 2.51 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.26 (2H, m), 1.89 (4H, m), 1.86-1.66 (6H, m), 1.17 (3H, d, J=6.5Hz) ppm。在最終步驟中亦發現化合物**353**，3-(4-(4-胺甲醯基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺且作為主要副產物分離。

實例251：合成3-(4-(4-胺甲醯基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

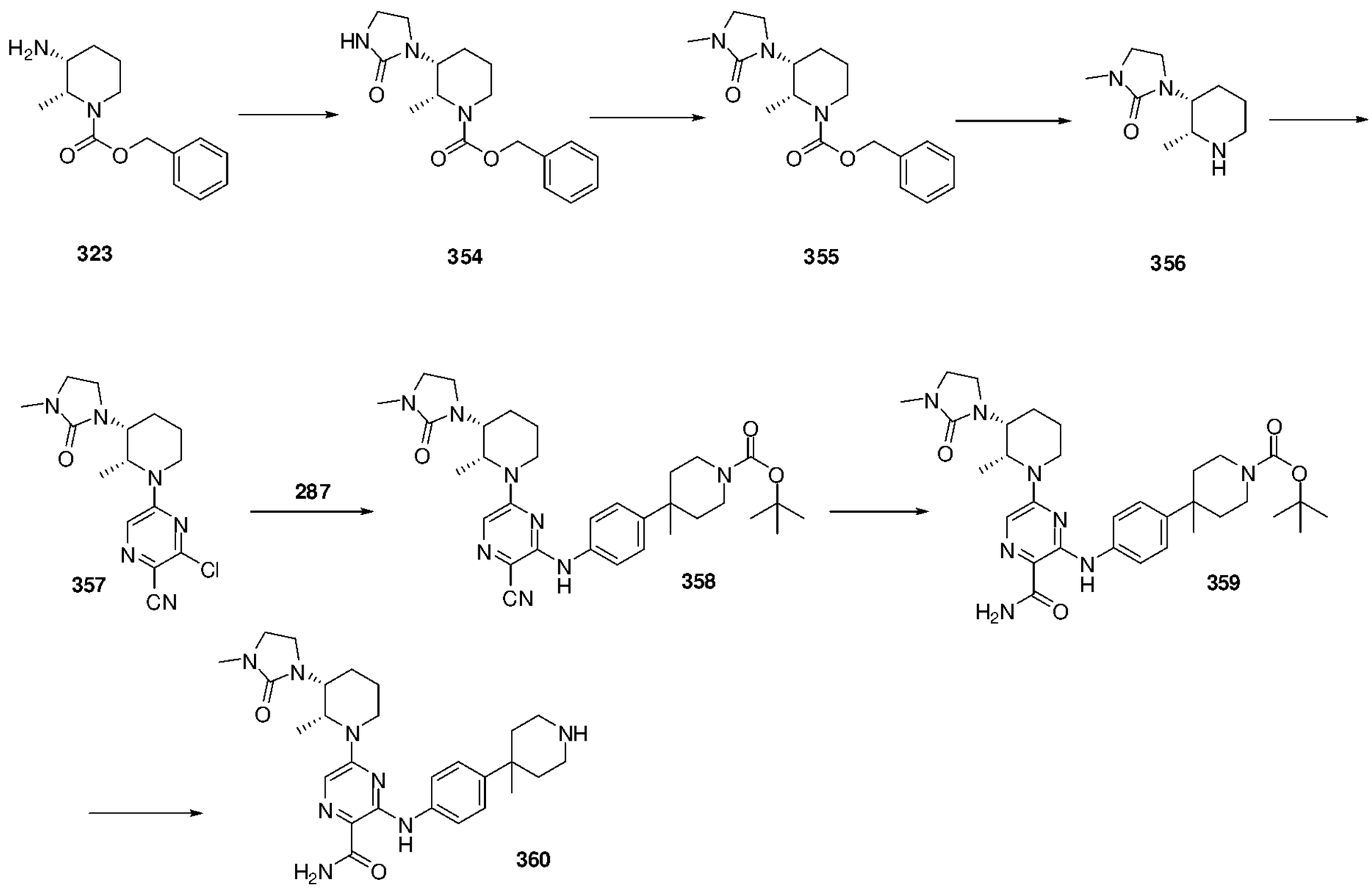


353

在製備3-(4-(4-氰基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**352**)期間的最終步驟中發現標題化合物3-(4-(4-胺甲醯基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**353**，15 mg)且作為主要副產物呈鹽酸鹽形式分離。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 592.7。UV: λ=271, 281, 309, 337, 372 nm。質子NMR (CD_3OD):

δ 7.82-7.71 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.65 (1H, s), 7.46-7.35 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.06 (1H, m), 4.30 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.83 (2H, m), 2.39-2.22 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.87 (4H, m), 1.76-1.63 (6H, m), 1.17 (3H, d, J=6.5 Hz) ppm。

實例252：合成5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



使(2R,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(**323**，610 mg，2.46 mmol)溶解於10 mL無水THF中。向其中添加異氰酸2-氯乙酯(210 μL，2.46 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。向其中添加NaH (60%於礦物油中，120 mg，2.95 mmol)且攪拌混合物隔夜。接著添加另一批NaH (120 mg，2.95 mmol)以驅使環化隔夜完成。混合物用150 mL EtOAc及50 mL水稀釋。有機相分離，用水洗滌，乾燥，真空濃縮，且使用DCM中0至4% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈白

色固體狀之(2R,3R)-2-甲基-3-(2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(**354**，490 mg，63%)。

使化合物**354** (490 mg，1.55 mmol)溶解於15 mL無水THF中。在室溫下將其用NaH (60%於礦物油中，125 mg，3.1 mmol)處理15分鐘。接著向混合物添加碘甲烷(200 μL，3.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用150 mL EtOAc及50 mL水稀釋。有機相分離，用水洗滌，乾燥，濃縮，且使用DCM中0至4% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(**355**，470 mg，92%)。其溶解於100 mL iPrOH中。向其中添加10% Pd/C (0.5 g)，且混合物在帕爾震盪器上在40 psi下氫化隔夜。混合物經矽藻土過濾且真空濃縮，得到呈白色固體狀之1-甲基-3-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)咪唑啶-2-酮(**356**)，產率定量。

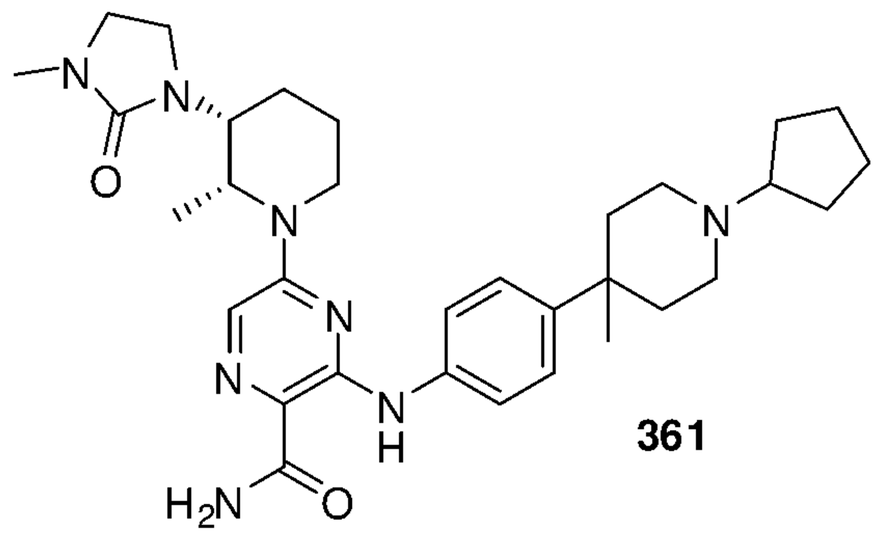
來自以上之化合物**356**溶解於10 mL DMF中。向其中添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(250 mg，1.42 mmol)及DIEA (500 μL，2.84 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用150 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，真空濃縮，且使用DCM中0至3% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離3-氯-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**357**，200 mg，42%產率)。

將3-氯-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**357**) (100 mg，0.60 mmol)、4-(4-胺基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**287**) (175 mg，0.60 mmol)、細粉碳酸銫(590 mg，1.80 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (45 mg，0.2 mmol)、BINAP (125 mg，0.2 mmol)於30 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115

℃浴中在氮氣氛圍中攪拌70分鐘。混合物冷卻至室溫，用120 mL EtOAc稀釋，且過濾。濾液真空濃縮且使用氯仿中0至4% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離4-(4-(3-氰基-6-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**358**)。其溶解於10 mL MeOH及2 mL DMSO中。向其中添加細粉Cs_2CO_3 (50 mg)且接著添加1 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，且旋轉蒸發濃縮。殘餘物用150 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，真空濃縮，且使用DCM中0至4% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離4-(4-(3-胺甲醯基-6-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基胺基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**359**)。在室溫下將其用2:1 DCM/TFA (12 mL/6 mL)處理30分鐘。混合物真空濃縮。三分之一殘餘物溶解於MeOH/水中且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**360**) (65 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 507.8。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.68 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.11 (1H, m), 4.28 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.53 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.06 (3H, m), 2.81 (3H, s), 2.42 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.95 (3H, m), 1.83 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.31 (3H, s), 1.21 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。

實例253：合成3-(4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-

((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

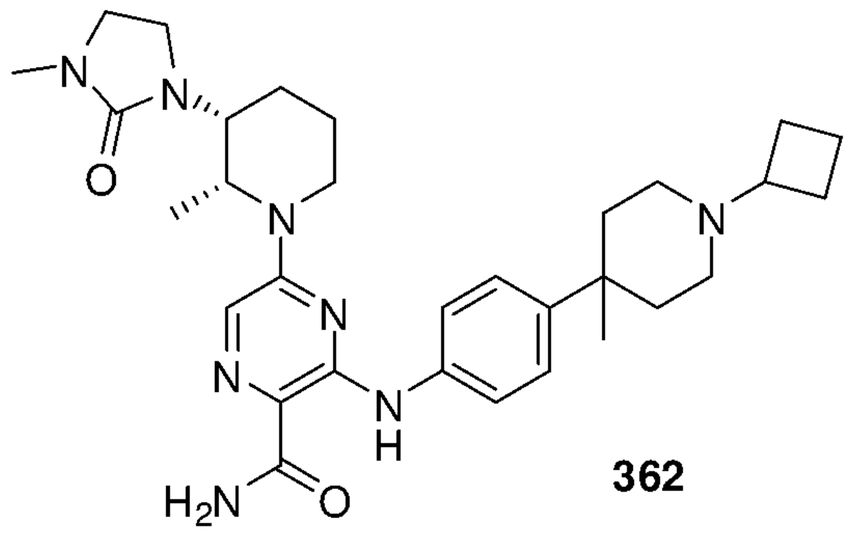


361

使5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**360**)之粗TFA鹽(0.2 mmol)溶解於10 mL DCE及2 mL NMP中。向其中添加DIEA (350 μL，2.0 mmol)及環戊酮(530 μL，6.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2.5小時。接著向其中添加HOAc (230 μL，4.0 mmol)及$NaBH(OAc)_3$ (260 mg，1.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用10 mL MeOH稀釋，攪拌，真空濃縮，用0.6 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之3-(4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**361**) (80 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 575.9。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.72-7.62 (3H, m), 7.35 (2H, m), 5.12 (1H, m), 4.29 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.65-3.45 (4H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.65 (2H, m), 2.23-1.62 (16H, m), 1.42-1.27 (3H, s), 1.21 (3H, d, J=7.0 Hz) ppm。

實例254：合成3-(4-(1-環丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲

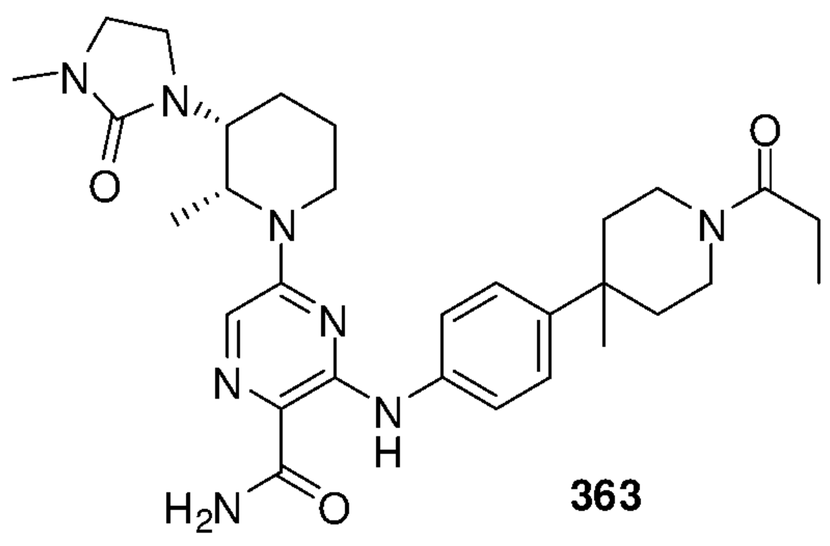
醯胺



362

標題化合物3-(4-(1-環丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**362**)係藉由針對實例20所示之相同合成流程，使用環丁酮來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 575.9。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。

實例255：合成3-(4-(4-甲基-1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

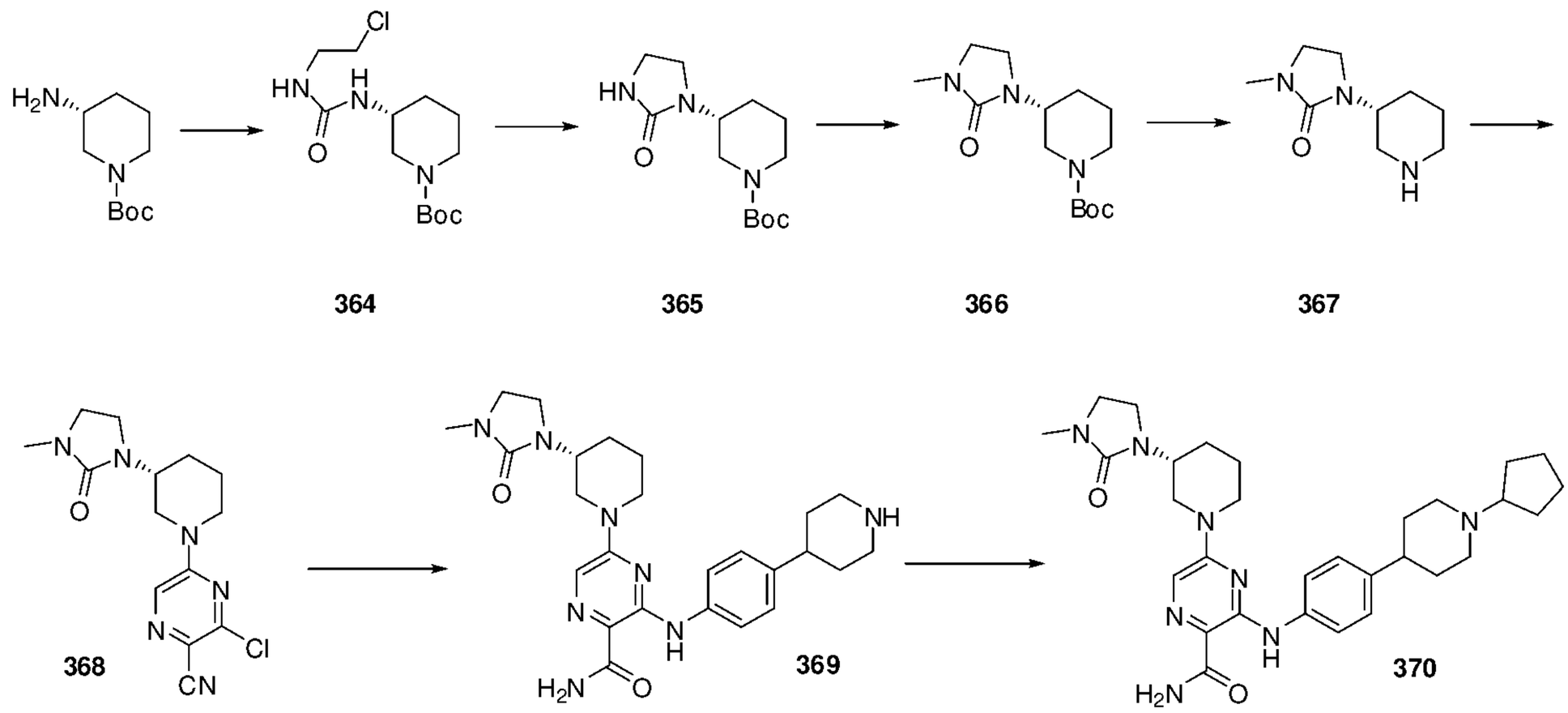


363

使5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺鹽酸鹽(**360**) (50 mg，0.092 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加DIEA (160 μL，0.92 mmol)及丙醯氯(32 μL，0.36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘，用0.5 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之3-(4-(4-甲基-

1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**363**) (46 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 563.7。UV: λ=268, 277, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.62 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.61 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=9.0 Hz), 5.10 (1H, m), 4.28 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.51 (2H, m), 3.45-3.35 (4H, m), 3.08 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.0 Hz), 2.41 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.05-1.65 (6H, m), 1.28 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz) ppm。

實例256：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



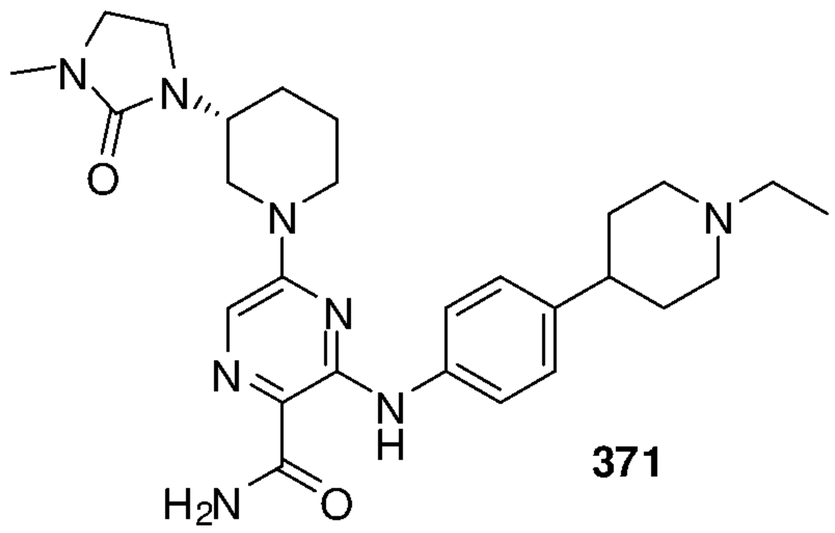
向(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(50 g，250 mmol)及Et_3N (50.5 g，500 mmol)於DCM (500 mL)中之溶液逐滴添加異氰酸2-氯乙酯(31.65 g，300 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌4小時，接著用水(100 mL)淬滅。分離各層且有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮，且使用0至50% EA，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈無色油狀之(R)-3-(3-(2-氯乙基)脲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**364**) (63.6 g，81.5%)。在0℃下，向(R)-3-(3-(2-氯乙基)脲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**364**，31.0 g，102

mmol)於無水THF (350 mL)中之溶液緩慢小份地添加NaH (60%於礦物油中，4.82 g，122 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌6小時，接著用水(50 mL)淬滅。分離各層且水層用DCM (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮且使用DCM中0至5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈白色固體狀之(R)-3-(2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**365**) (25.4 g，93%)。在0℃下，向(R)-3-(2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**365**) (16.2 g，60.2 mmol)於無水THF (160 mL)中之溶液小份添加NaH (60%，3.6 g，90.3 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌30分鐘，冷卻至0℃，且接著逐滴添加碘甲烷(12.9 g，90.3 mmol)。添加後，將混合物在室溫下攪拌3小時。反應用水淬滅且用DCM (50 mL×2)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮，且藉由二氧化矽急驟管柱，使用DCM中0至3% MeOH來純化，得到呈淡黃色油狀之(R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**366**) (13.0 g，74%)。在室溫下將(R)-3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**366**) (3.5 g，12.37 mmol)用40 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理2小時。溶劑真空移除，且殘餘物用氫氧化銨鹼化至pH 9。溶劑接著真空移除，且使用DCM中0至10% MeOH，殘餘物經受二氧化矽急驟管柱，分離呈油狀之(R)-1-甲基-3-(哌啶-3-基)咪唑啶-2-酮(**367**) (1.2 g，53%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 184.2。質子NMR ($CDCl_3$): δ 3.95-3.83 (2H, m), 3.75 (1H, s), 3.39-3.26 (5H, m), 3.08-2.97 (1H, m), 2.93-2.79 (1H, m), 2.78 (3H, s), 1.94-1.86 (2H, m), 1.82-1.56 (2H, m), 1.48-1.21 (1H, m) ppm。

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-

2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**370**)係藉由針對實例252及實例253所示之相同合成流程，使用(R)-1-甲基-3-(哌啶-3-基)咪唑啶-2-酮(**367**)，經由中間物(R)-3-氯-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**368**)及(R)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**369**)來製備。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 547.5。UV: λ=268, 276, 305, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.41-4.36 (2H, m), 3.78-3.71 (3H, m), 3.56 (1H, m), 3.50-3.42 (2H, m), 3.38-3.31 (2H, m), 3.19-3.11 (3H, m), 3.03 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.22 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.96-1.84 (7H, m), 1.77-1.67 (5H, m) ppm。

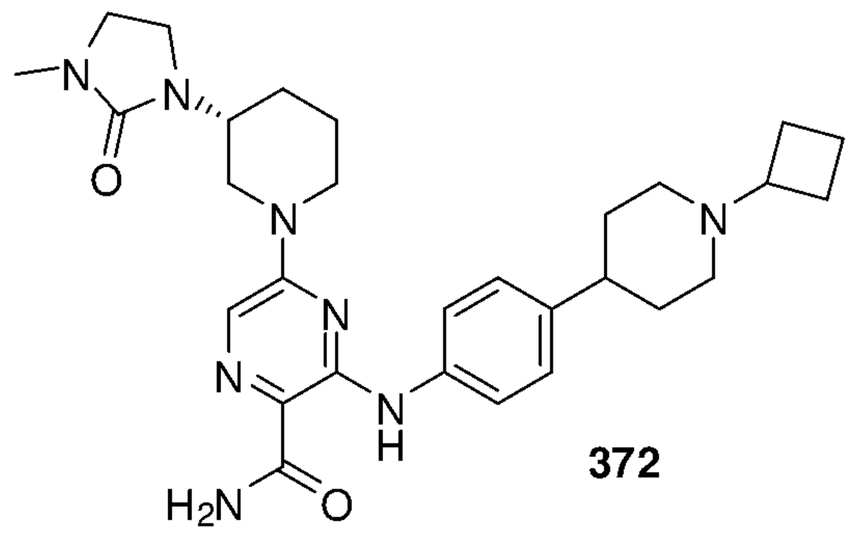
實例257：合成(R)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



371

標題化合物(R)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**371**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用醛來製備。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 507.4。UV: λ=268, 276, 305, 336, 372 nm。

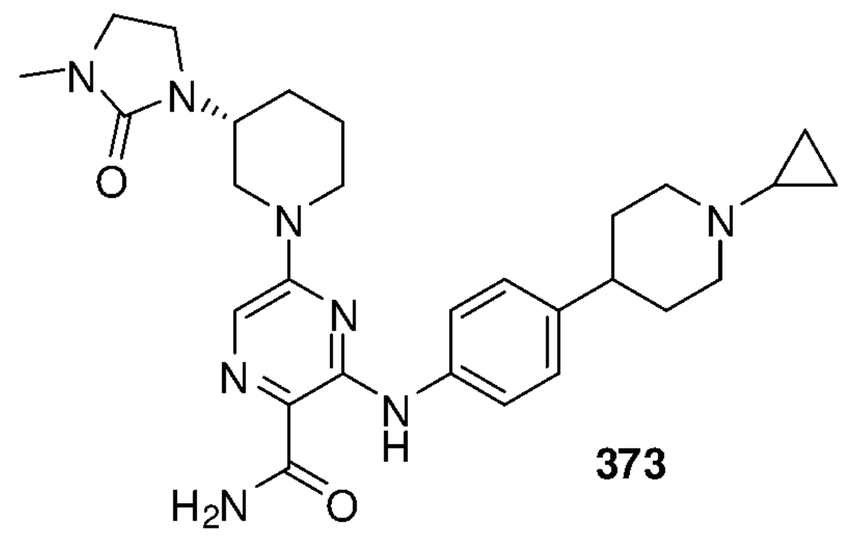
實例258：合成(R)-3-(4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



372

標題化合物(R)-3-(4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**372**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用環丁酮來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 533.8。UV: λ=268, 276, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.40-4.34 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.59 (1H, s), 3.56 (1H, s), 3.47 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.92-2.87 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.37 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.95-1.85 (7H, m), 1.66 (1H, m) ppm。

實例259：合成(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

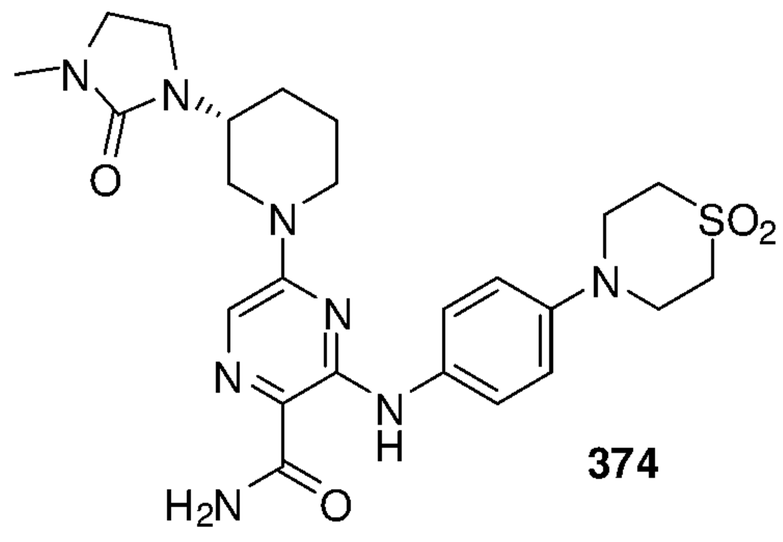


373

標題化合物(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**373**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯胺(**322**)鹽酸鹽來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 519.2。UV: λ=268, 276, 305, 336,

373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.40-4.35 (2H, m), 3.77 (3H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.92-2.85 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.95-1.85 (5H, m), 1.66 (1H, m), 1.02 (4H, m) ppm。

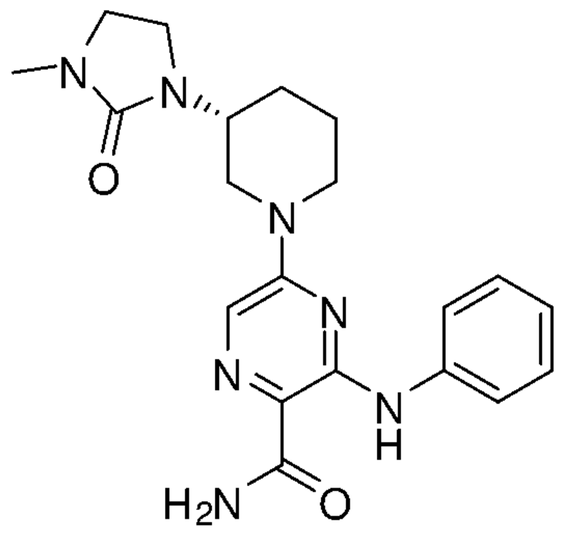
實例260：合成(R)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



374

標題化合物(R)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**374**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯胺來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 529.3。UV: λ=309, 348, 374 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.60 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.43 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.78 (5H, m), 3.47-3.33 (4H, m), 3.17 (4H, m), 3.08 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.81 (3H, s), 1.97-1.83 (3H, m), 1.66 (1H, m) ppm。

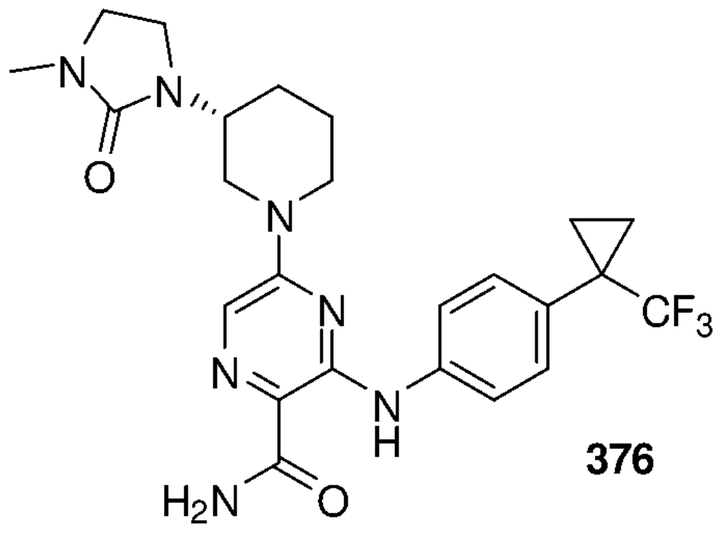
實例261：合成(R)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



375

標題化合物(R)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**375**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用苯胺來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 396.3。UV: λ=265, 275, 303, 333, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.27 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.98 (1H, t, J= 7.5 Hz), 4.42 (1H, m), 4.36 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.47-3.41 (2H, m), 3.37-3.32 (2H, m), 3.12 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (3H, s), 1.95-1.83 (3H, m), 1.67 (1H, m) ppm

實例262：合成(R)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

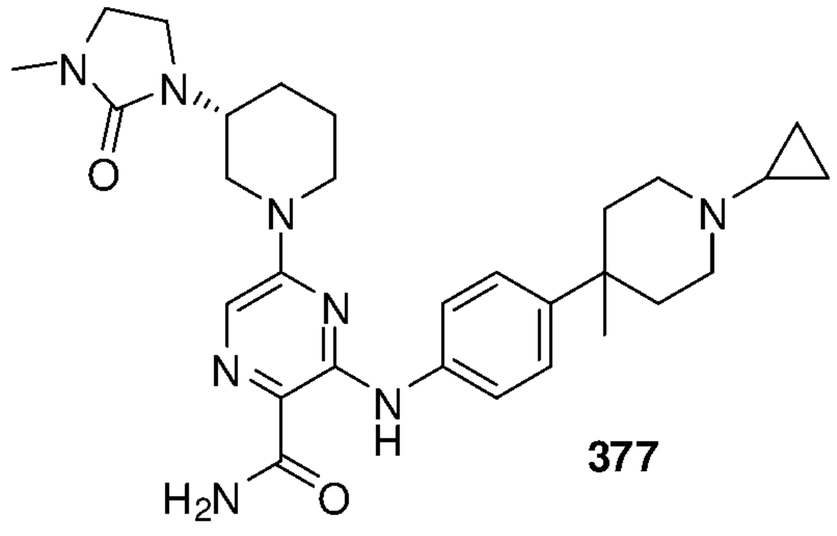


376

標題化合物(R)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**376**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯胺(**330**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 504.5。UV: λ=268, 278, 306, 334, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.38

(2H, d, J=8.5 Hz), 4.47 (1H, m), 4.32 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.48-3.40 (2H, m), 3.47-3.34 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.82 (3H, s), 1.96-1.82 (3H, m), 1.68 (1H, m), 1.31 (2H, m), 1.05 (2H, m) ppm。

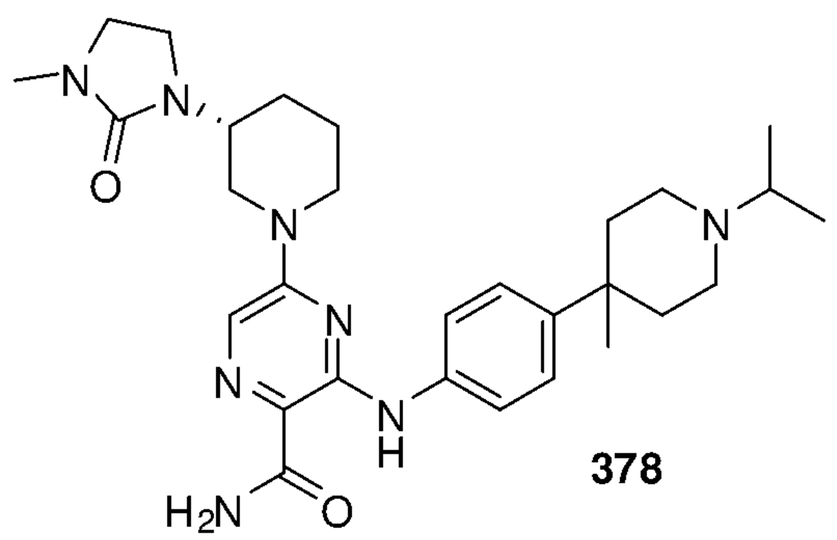
實例263：合成(R)-3-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



377

標題化合物(R)-3-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**377**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(**342**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 533.7。UV: λ=269, 277, 306, 335, 372 nm。

實例264：合成(R)-3-(4-(1-異丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

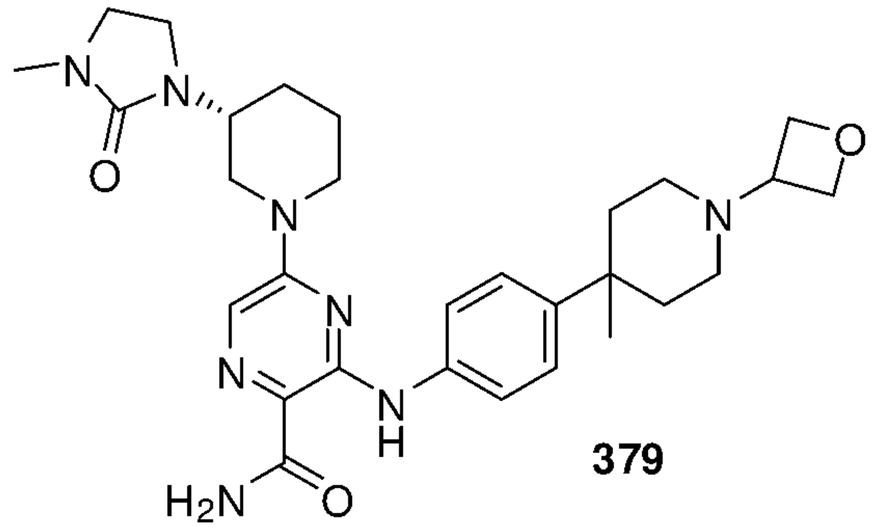


378

標題化合物(R)-3-(4-(1-異丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**378**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用4-(4-胺基苯基)-4-甲基哌啶-1-

甲酸第三丁酯(**287**)及丙酮來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 535.9。UV: λ=269, 277, 306, 336, 372 nm。

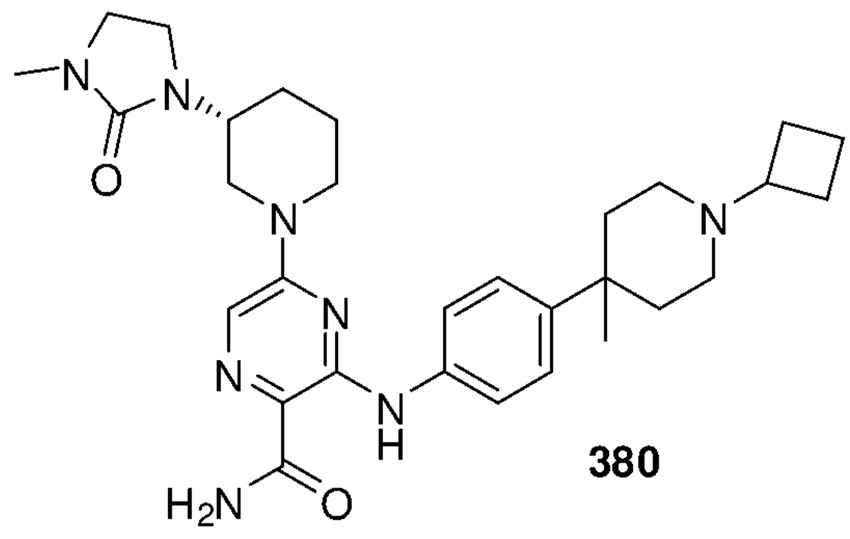
實例265：合成(R)-3-(4-(4-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



379

標題化合物(R)-3-(4-(4-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**379**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用4-(4-胺基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**287**)及氧雜環丁-3-酮來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 549.8。UV: λ=269, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.67 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.60 (2H, t, J=6.5 Hz), 4.46 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.32 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.95-1.65 (4H, m), 1.23 (3H, s) ppm。

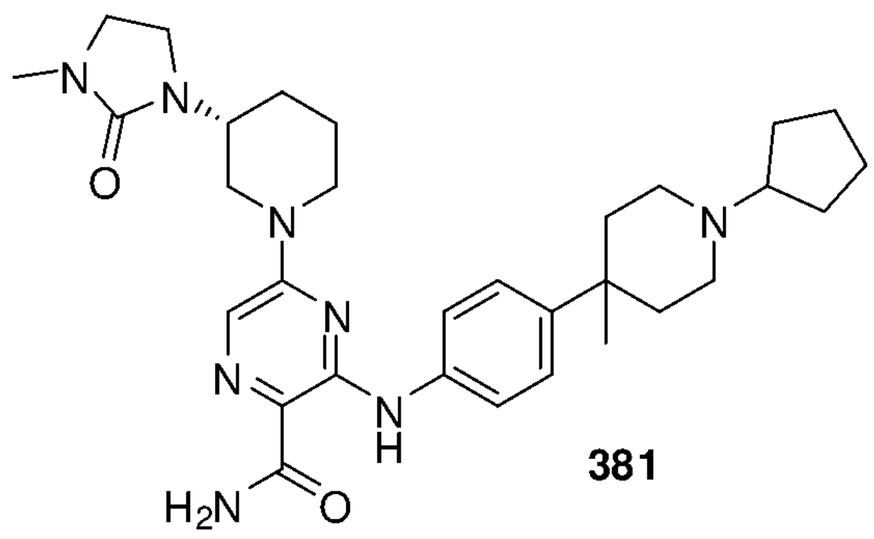
實例266：合成(R)-3-(4-(1-環丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



380

標題化合物(R)-3-(4-(1-環丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**379**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用4-(4-胺基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**287**)及環丁酮來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 547.9。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.69-7.61 (3H, m), 7.34-7.32 (2H, m), 4.48-4.43 (1H, m), 4.38-4.35 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.50-3.35 (6H, m), 3.16-3.02 (3H, m), 2.80 (3H, s), 2.67-2.64 (2H, m), 2.42-1.65 (14H, m), 1.40-1.27 (3H, s) ppm。

實例267：合成(R)-3-(4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

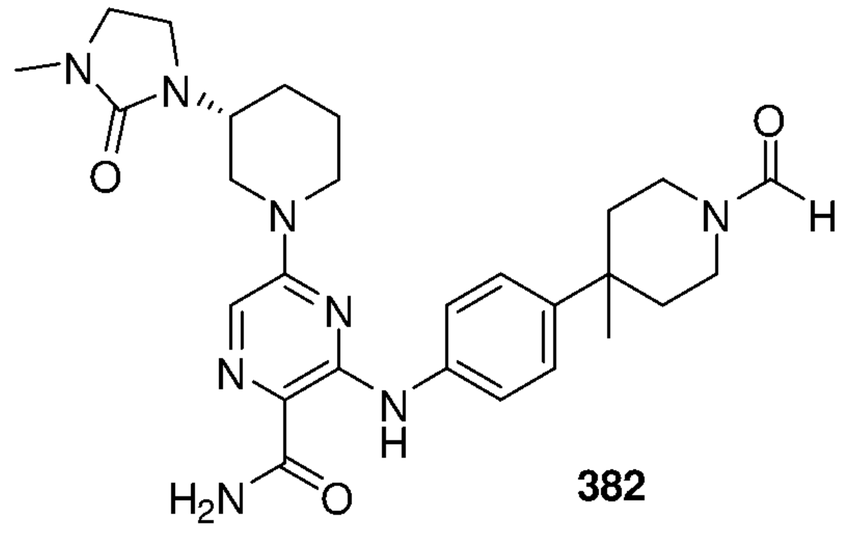


381

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**381**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用4-(4-胺基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**287**)及環戊酮來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 561.9。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ

7.69-7.61 (3H, m), 7.34-7.32 (2H, m), 4.47-4.43 (1H, m), 4.38-4.35 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.55-3.35 (6H, m), 3.16-2.82 (3H, m), 2.80 (3H, s), 2.66-2.63 (2H, m), 2.25-1.60 (16H, m), 1.42-1.27 (3H, s) ppm。

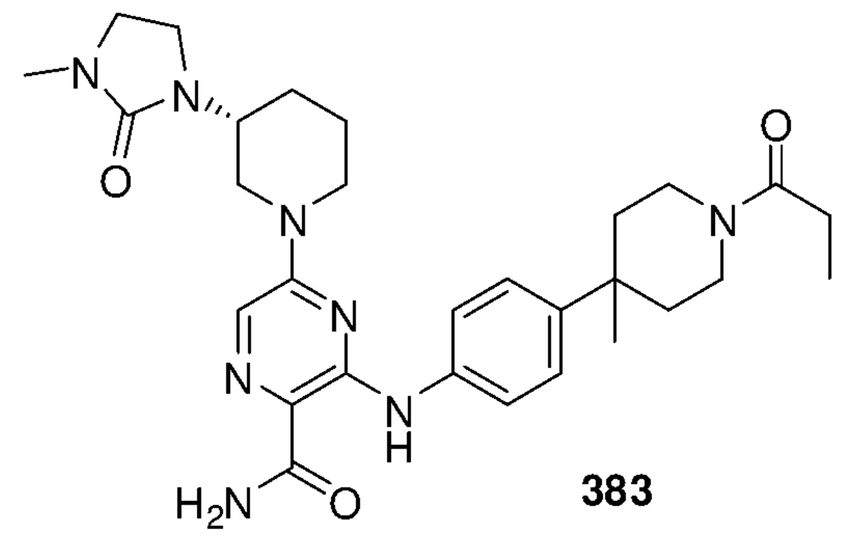
實例268：合成(R)-3-(4-(1-甲醯基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



382

標題化合物(R)-3-(4-(1-甲醯基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**382**)係藉由針對實例255所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**369**)、甲酸及PyBOP來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 521.5。UV: λ=268, 276, 305, 335, 372 nm。

實例269：合成(R)-3-(4-(4-甲基-1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

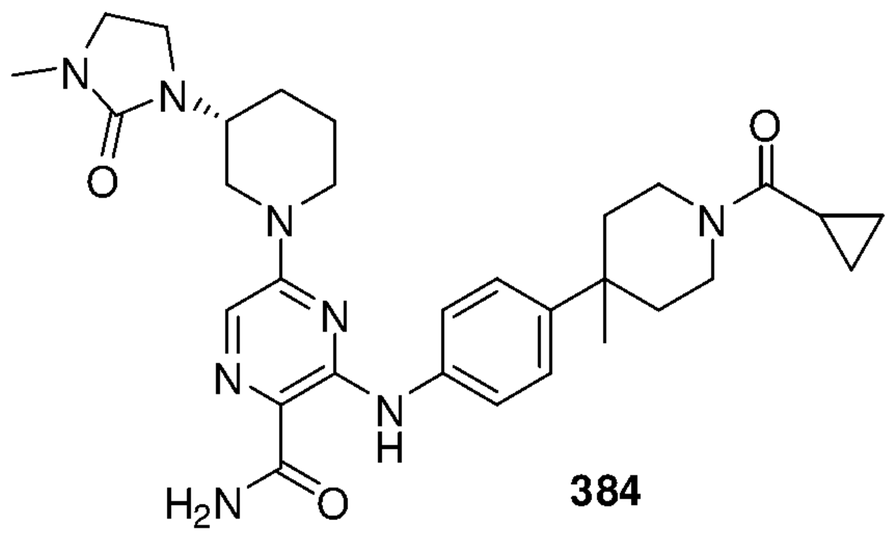


383

標題化合物(R)-3-(4-(4-甲基-1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**383**)係藉由針

對實例255所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**369**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 549.7。UV: λ=268, 276, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz), 7.32 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.48 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.47-3.33 (7H, m), 3.12-2.99 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.41 (2H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 1.96-1.65 (6H, m), 1.27 (3H, s), 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz) ppm。

實例270：合成(R)-3-(4-(1-(環丙烷羰基)-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

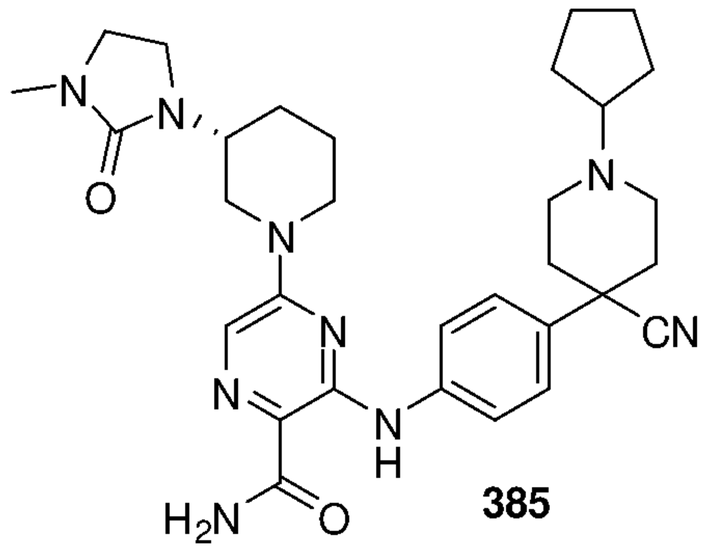


384

標題化合物(R)-3-(4-(1-(環丙烷羰基)-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**384**)係藉由針對實例255所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**369**)及環丙烷羰基氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 561.7。UV: λ=268, 276, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz), 7.33 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.48 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.78 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.47-3.34 (5H, m), 3.12 - 2.98 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.21 (1H, m), 2.12 (1H, m), 1.97-1.65 (6H,

m), 1.29 (3H, s), 0.88-0.78 (4H, m) ppm。

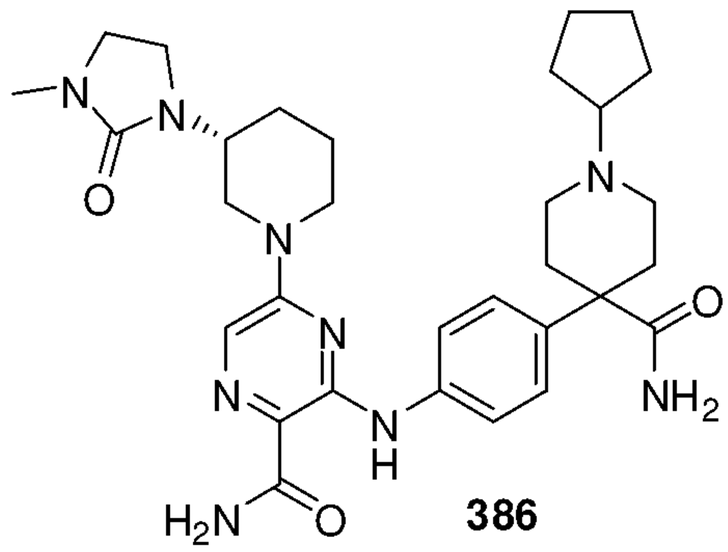
實例271：合成(R)-3-(4-(4-氰基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



385

標題化合物(R)-3-(4-(4-氰基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**385**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用4-(4-胺基苯基)-1-環戊基哌啶-4-甲腈鹽酸鹽(**350**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 572.8。UV: λ=270, 280, 308, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.77 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.47 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.88 (1H, s), 3.85 (1H, s), 3.76 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.47-3.34 (6H, m), 3.10 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.52-2.40 (4H, m), 2.25 (2H, m), 1.95-1.65 (10H, m) ppm。在最終步驟中亦發現化合物**386**，(R)-3-(4-(4-胺甲醯基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺且作為主要副產物分離。

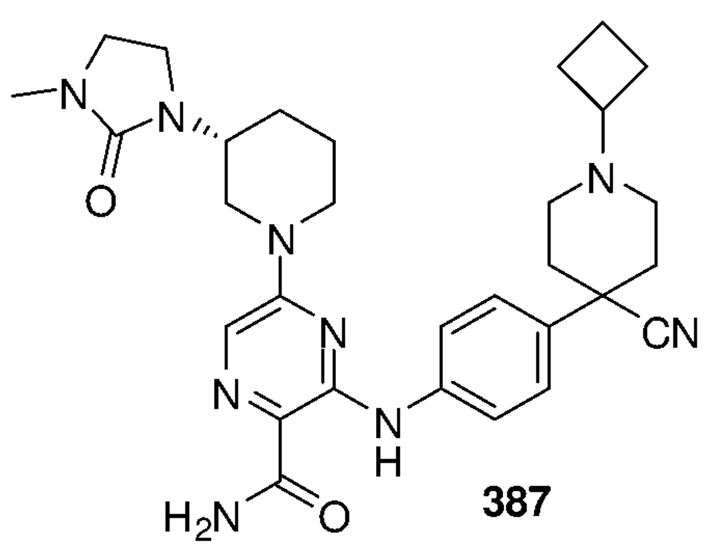
實例272：合成(R)-3-(4-(4-胺甲醯基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



386

在製備(R)-3-(4-(4-氰基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**385**)期間的最終步驟中發現標題化合物(R)-3-(4-(4-胺甲醯基-1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**386**)且作為主要副產物分離。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 590.5。UV: λ=271, 280, 309, 337, 372 nm。

實例273：合成(R)-3-(4-(4-氰基-1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

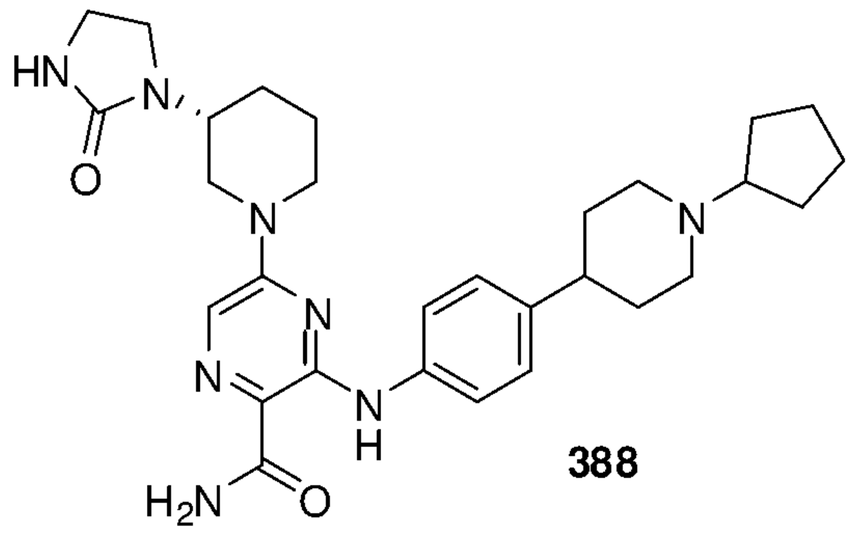


387

標題化合物(R)-3-(4-(4-氰基-1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**387**)係藉由針對實例271所示之相同合成流程，使用環丁酮來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 558.8。UV: λ=270, 279, 308, 336, 370 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.68 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.49 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.73 (2H, m), 3.49-3.35 (4H, m), 3.20-3.02 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.52-2.32 (8H, m),

1.95-1.66 (6H, m) ppm。

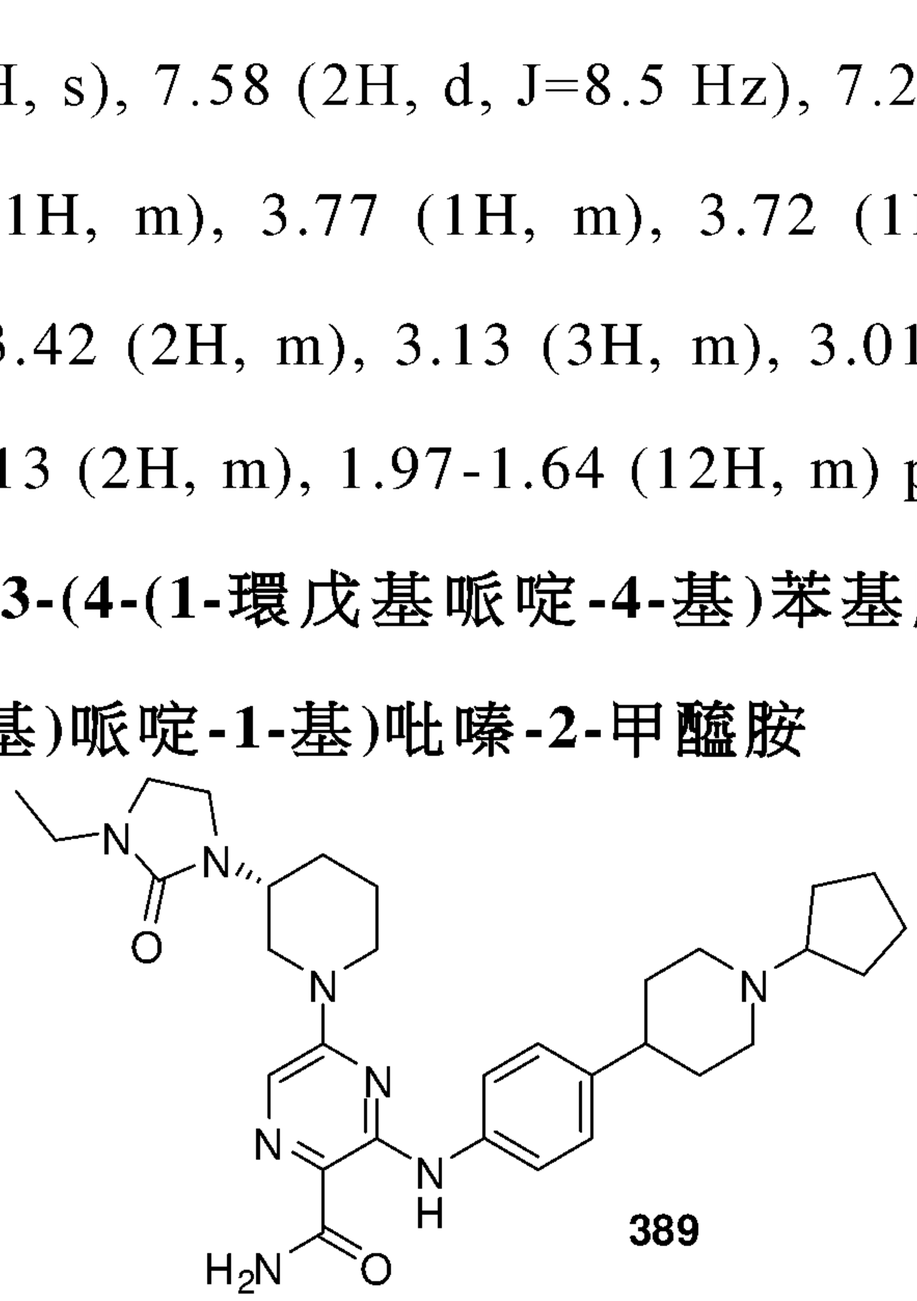
實例274：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



388

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**388**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用(R)-3-(2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**365**)來製備，不必藉由碘甲烷及氫化鈉甲基化。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 533.8。UV: λ=268, 276, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.43(1H, m), 4.36 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.72 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.59-3.52 (3H, m), 3.42 (2H, m), 3.13 (3H, m), 3.01 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.97-1.64 (12H, m) ppm。

實例275：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-乙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

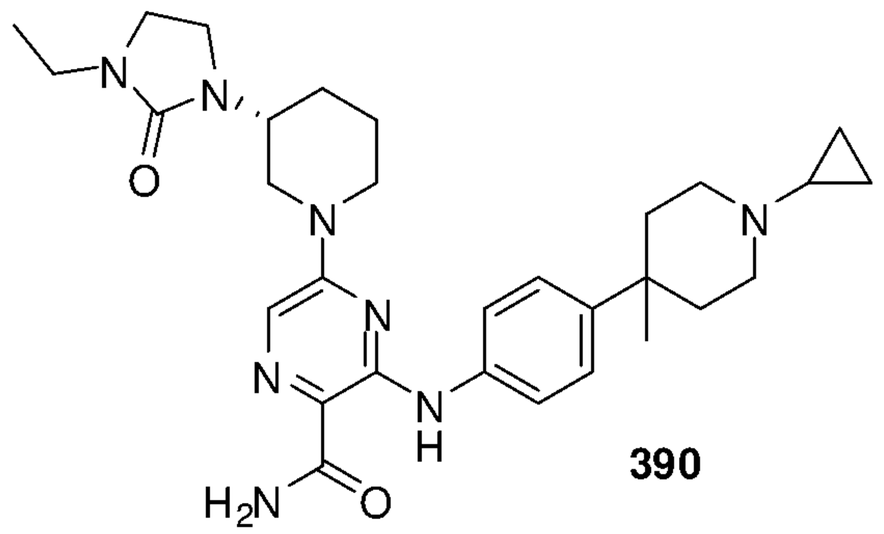


389

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-乙基-

2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**389**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用碘乙烷來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 561.8。UV: λ=268, 276, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.38 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.73 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.51 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.17 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.02 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.22 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.98-1.66 (12H, m), 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz) ppm。

實例276：合成(R)-3-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-乙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

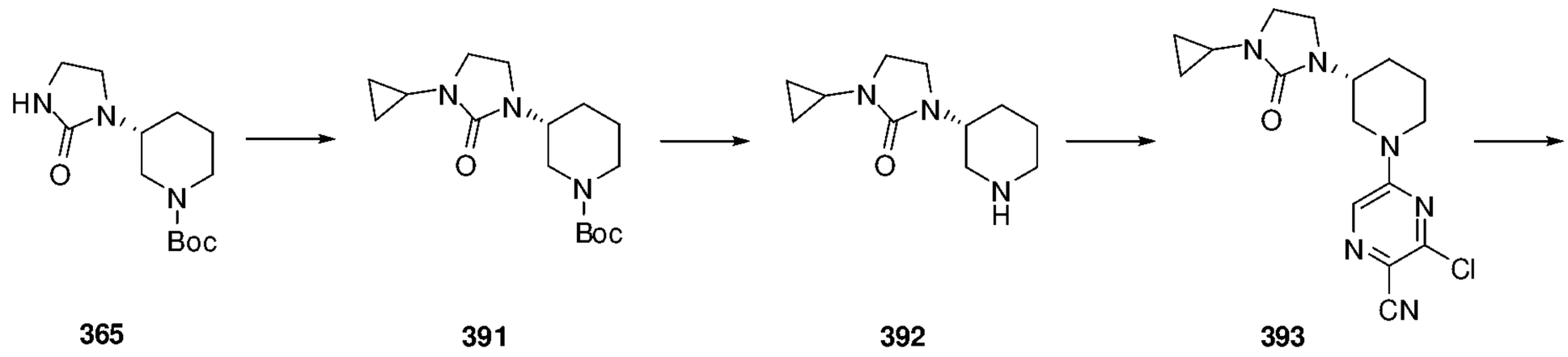


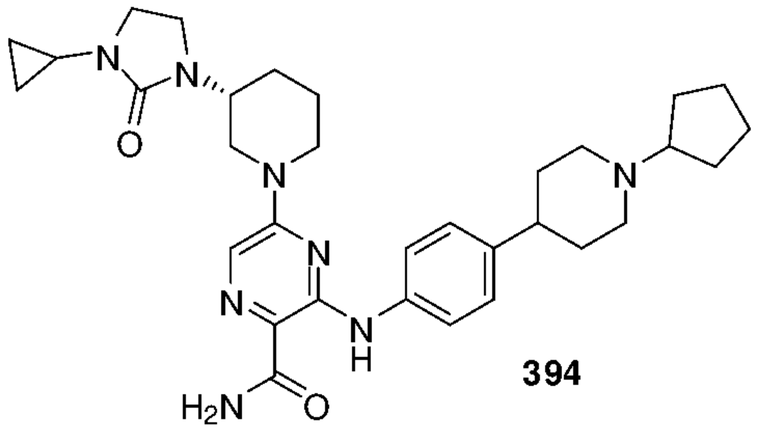
390

標題化合物(R)-3-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-乙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**390**)係藉由針對實例275所示之相同合成流程，使用4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(**342**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 547.5。UV: λ=269, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.70-7.62 (3H, m), 7.36-7.32 (2H, m), 4.47-4.35 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.61-3.37 (6H, m), 3.27 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.16-2.99 (3H, m), 2.69-2.62 (2H, m), 2.16-1.66 (8H, m), 1.44-1.26 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.5Hz), 1.02-0.87 (4H, m) ppm。

實例277：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-環丙基

-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺





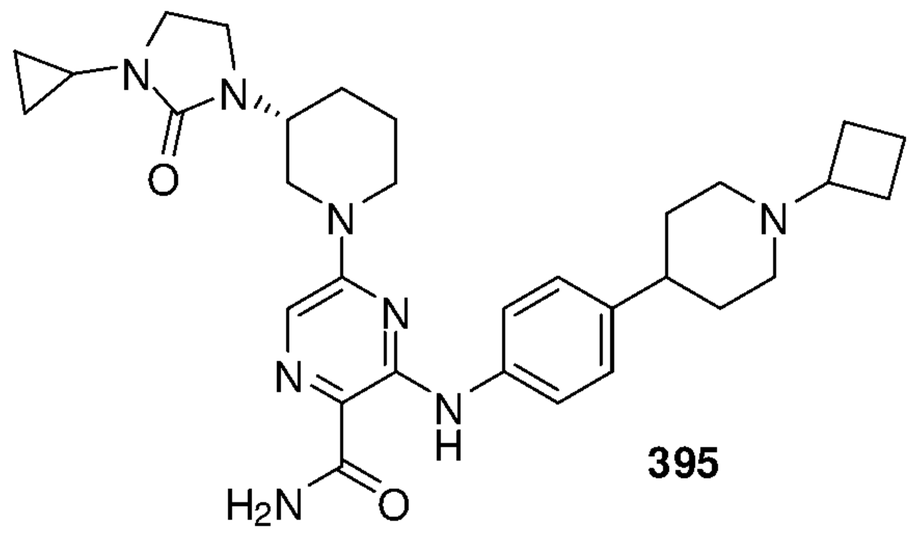
向(R)-3-(2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**365**) (10.0 g，31.17 mmol)、環丙基硼酸(6.39 g，74.35 mmol)及吡啶 (8.82 g，111.5 mmol)於無水DMF (100 mL)中之溶液添加$Cu(OAc)_2$ (6.75 g，37.17 mmol)。所得混合物在40℃下在O_2氛圍(氣球)下攪拌48小時。用$NH_3 \cdot H_2O$ (10 mL)淬滅後，混合物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (100 mL×3)萃取。有機層合併，用鹽水洗滌，乾燥，濃縮，且使用PE中0至70% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱層析，分離呈淡黃色油狀之(R)-3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基) 哌啶-1-甲酸第三丁酯(**391**) (2.6 g，23%)。

在室溫下將(R)-3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**391**) (3.0 g，9.7 mmol)用市售4N HCl之二噁烷溶液處理，真空濃縮後得到呈淡棕色固體狀之(R)-1-環丙基-3-(哌啶-3-基)咪唑啶-2-酮鹽酸鹽(**392**) (2.05 g，86%)。質子NMR (DMSO-d_6): δ 9.37 (1H, s), 8.99 (1H, s), 3.89-3.82 (1H, m), 3.64-3.57 (1H, m), 3.28-3.18 (4H, m), 3.11-3.03 (1H, m), 2.97-2.87 (1H, m), 2.77-2.67 (1H, m), 2.44-2.29 (1H,

m), 1.89-1.80 (1H, m), 1.75-1.64 (3H, m), 0.81-0.36 (4H, m) ppm。

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**394**)係藉由針對實例252所示之相同合成流程，使用(R)-1-環丙基-3-(哌啶-3-基)咪唑啶-2-酮鹽酸鹽(**392**)及4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**)，經由中間物(R)-3-氯-5-(3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**393**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 573.7。UV: λ=268, 277, 305, 335, 372 nm。

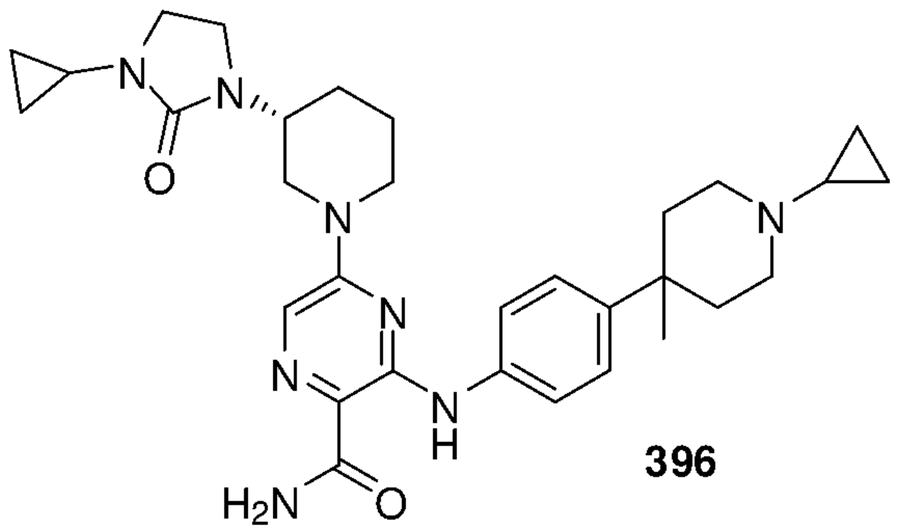
實例278：合成(R)-3-(4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



395

標題化合物(R)-3-(4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**395**)係藉由針對實例277所示之相同合成流程，使用4-(1-環丁基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 559.9。UV: λ=268, 276, 305, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.37 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.59 (1H, s), 3.57 (1H, s), 3.43 (1H, m), 3.36 (3H, m), 3.15 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.92 (2H, m), 2.84 (1H, m), 2.40 (3H, m), 2.29 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.97-1.65 (8H, m), 0.72-0.66 (4H, m) ppm。

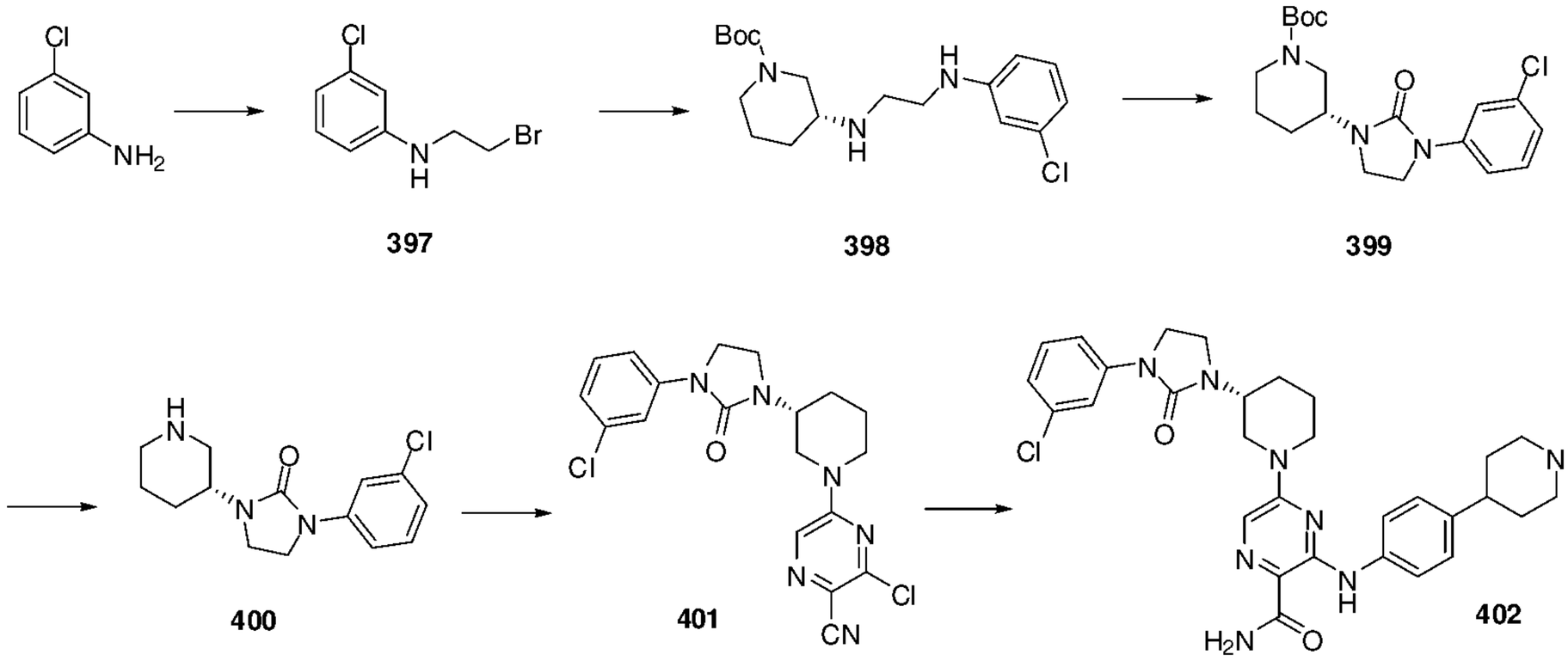
實例279：合成(R)-5-(3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



396

標題化合物(R)-5-(3-(3-環丙基-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**396**)係藉由針對實例277所示之相同合成流程，使用4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(**342**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 559.8。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.71-7.61 (3H, m), 7.38-7.32 (2H, m), 4.45-4.35 (2H, m), 3.79 (1H, m), 3.60-3.36 (7H, m), 3.16-2.99 (3H, m), 2.70-2.64 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.19-1.66 (7H, m), 1.45-1.26 (3H, s), 1.02-0.87 (4H, m), 0.72-0.67 (4H, m) ppm。

實例280：合成(R)-5-(3-(3-(3-氯苯基)-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



397 **398** **399**

400 **401** **402**

將3-氯苯胺(50 g，0.39 mol)及1,2-二溴乙烷(73 g，0.39 mol)於

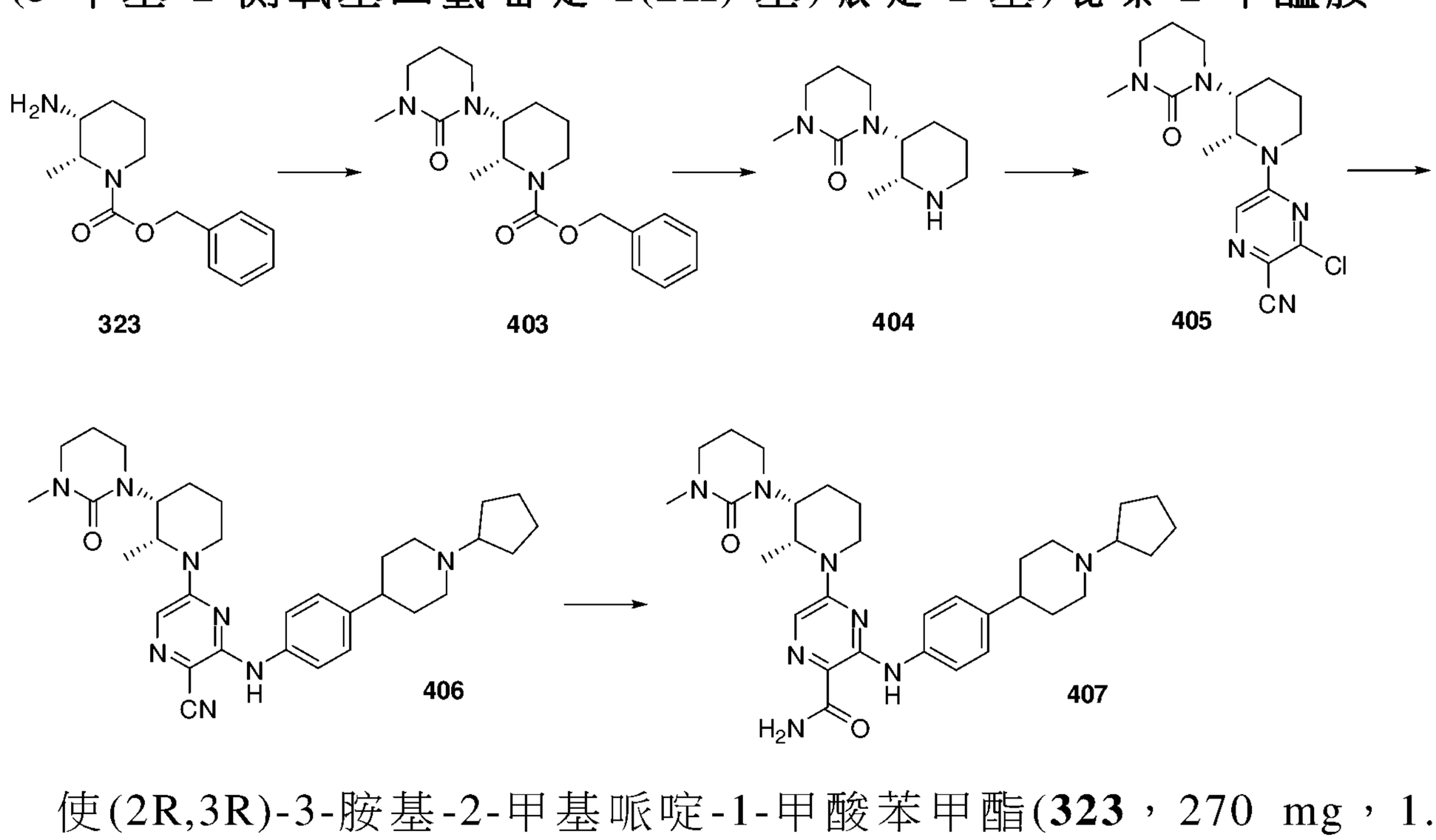
MeCN (500 mL)中之混合物在80℃下加熱2天。反應混合物旋轉蒸發濃縮且使用PE中0至30% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱層析，分離呈黃色固體狀之N-(2-溴乙基)-3-氯苯胺(**397**) (9.0 g，10%)。向N-(2-溴乙基)-3-氯苯胺(**397**) (9.0 g，38.46 mmol)及(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(7.74 g，38.46 mmol)於THF (100 mL)中之溶液添加DIEA (14.88 g，115.38 mmol)。所得混合物在70℃下攪拌2天。其分配於EtOAc (50 mL)與水(50 mL)中。分離各層且水層用EtOAC (50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮且使用DCM中0至5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱層析，分離呈白色固體狀之(R)-3-(2-(3-氯苯基胺基)乙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**398**) (10.1 g，74.4%)。

在冰浴中及在N_2氛圍下，向攪拌之(R)-3-(2-(3-氯苯基胺基)乙基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**398**) (10.1 g，28.37 mmol)及Et_3N (3.01 g，29.8 mmol)於無水DCM (300 mL)中之溶液逐滴添加三光氣(2.95 g，9.93 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液。所得混合物在冰浴中攪拌1小時，且用$NaHCO_3$ (水溶液) (1M，50 mL)淬滅。混合物用DCM (100 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，濃縮且使用DCM中0至5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱層析，分離呈白色固體狀之(R)-3-(3-(3-氯苯基)-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**399**) (4 g，37%)。將其用40 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理，得到呈白色固體狀之(R)-1-(3-氯苯基)-3-(哌啶-3-基)咪唑啶-2-酮鹽酸鹽(**400**) (3.3 g，定量)。質子NMR (DMSO-d_6): δ 9.26 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.77 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.47-7.40 (1H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.06

(1H, dd, J = 7.9, 1.1 Hz), 4.10-3.94 (1H, m), 3.89-3.76 (2H, m), 3.48 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.25-3.14 (2H, m), 3.06-2.97 (1H, m), 2.82-2.72 (1H, m), 1.95-1.86 (1H, m), 1.83-1.68 (3H, m) ppm。

標題化合物(R)-5-(3-(3-(3-氯苯基)-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**402**)係藉由針對實例252所示之相同合成流程，使用(R)-1-(3-氯苯基)-3-(哌啶-3-基)咪唑啶-2-酮鹽酸鹽(**400**)及4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**)，經由中間物(R)-3-氯-5-(3-(3-(3-氯苯基)-2-側氧基咪唑啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**401**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 644.4。UV: λ=255, 276, 304, 335, 372 nm。

實例281：合成3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



使(2R,3R)-3-胺基-2-甲基哌啶-1-甲酸苯甲酯(**323**，270 mg，1.09 mmol)溶解於10 mL無水THF中。向其中添加異氰酸3-氯丙酯(112 μL，1.09 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3小時。向其中添加NaH (60%於礦物油中，87 mg，2.18 mmol)且混合物攪拌隔夜。接著添加

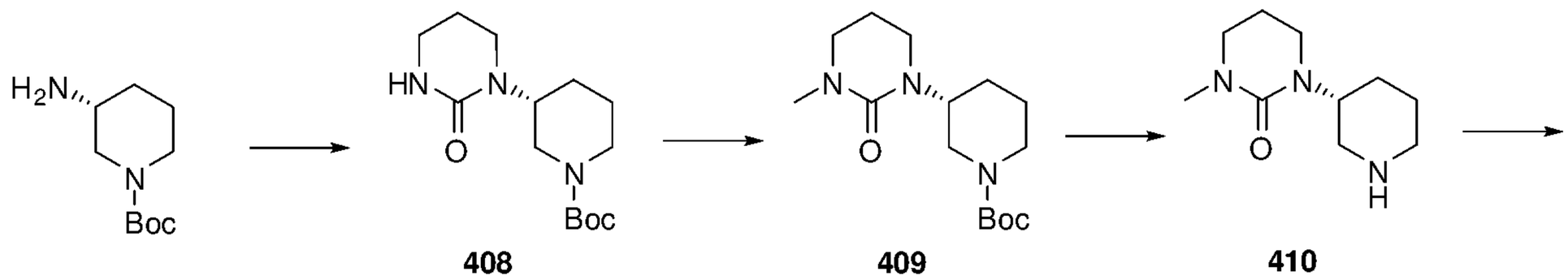
另一批NaH (87 mg，2.18 mmol)以驅使環化在4小時內完成。向混合物添加碘甲烷(540 μL，8.64 mmol)，且其在室溫下攪拌隔夜。其用120 mL EtOAc及30 mL水稀釋。有機相分離，用水洗滌，乾燥，濃縮且使用DCM中0至4% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈稠油狀之(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(**403**) (350 mg，93%)。其溶解於100 mL MeOH中，且使用10% Pd/C (0.5 g)，其在帕爾震盪器上在40 psi下氫化隔夜。混合物經矽藻土過濾，且濾液真空濃縮，得到1-甲基-3-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(**404**)。

使1-甲基-3-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(**404**，120 mg，0.55 mmol)溶解於10 mL DMF中。向其中添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(175 mg，1.0 mmol)及DIEA (350 μL，2.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用150 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，真空濃縮，且使用DCM中0至3.5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離3-氯-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**405**，60 mg，31%產率)。

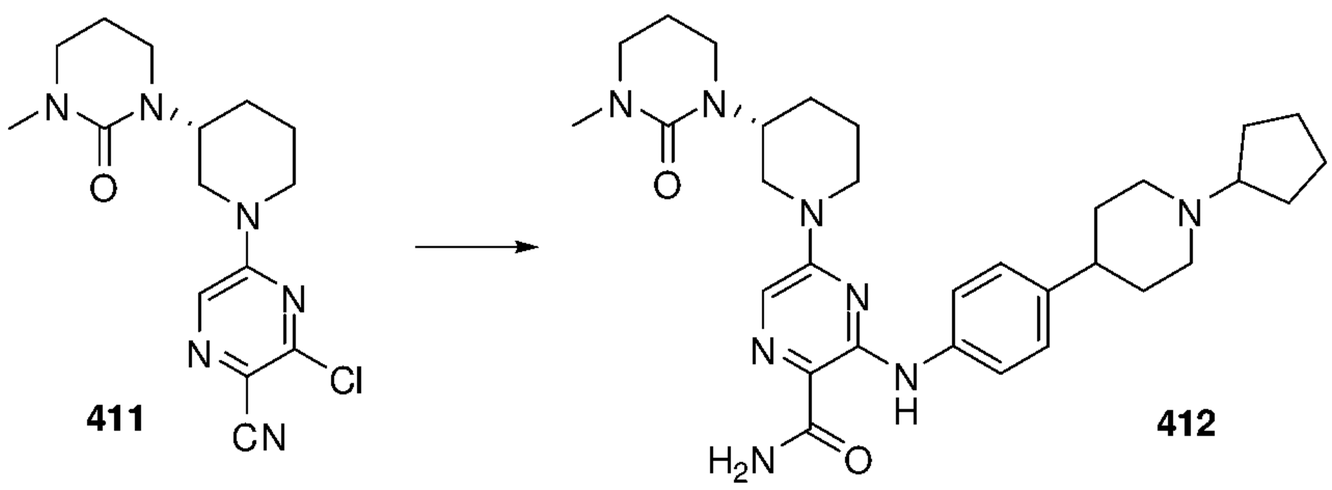
將3-氯-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**405**) (60 mg，0.17 mmol)、4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**) (58 mg，0.21 mmol)、細粉碳酸銫(230 mg，0.68 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (11 mg，0.05 mmol)、BINAP (31 mg，0.05 mmol)於15 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌1小時。混合物冷卻至室溫，用100 mL EtOAc稀釋，且過濾。濾液真空濃縮且使用氯仿中0至10% MeOH，經受二氧化矽

急驟管柱，分離3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**406**)。其溶解於10 mL MeOH及2 mL DMSO中。向其中添加一個NaOH固體珠粒(約100 mg)、Et_3N (60 μL)且接著添加0.5 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，且旋轉蒸發濃縮。殘餘物用150 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，真空濃縮，用0.2 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**407**) (58 mg，59%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 575.8。UV: λ=268, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.93 (1H, m), 4.56-4.30 (3H, m), 3.71 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.38 (3H, m), 3.13 (2H, m), 3.06 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.84 (1H, m), 2.25-1.65 (18H, m), 1.20 (3H, d, J=6.5 Hz) ppm。

實例282：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



408 409 410



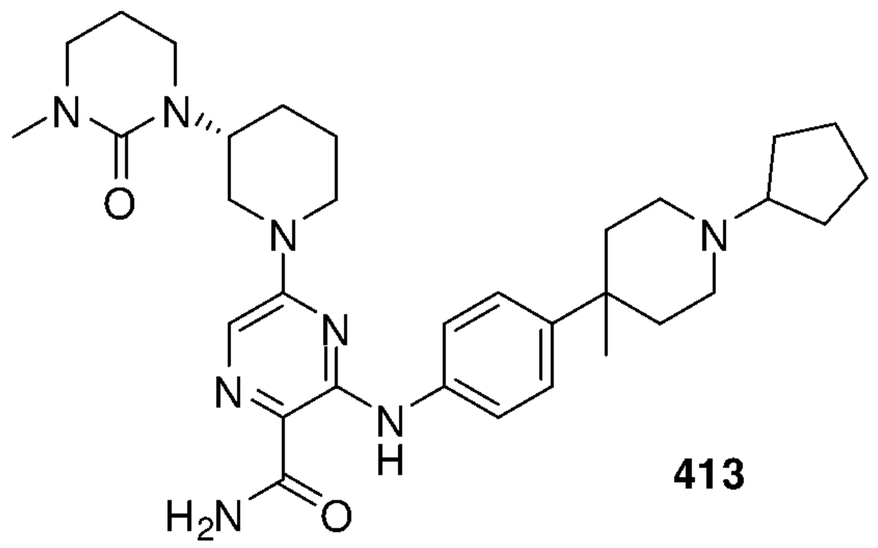
411 412

使(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.28 g，6.4 mmol)溶解於15mL無水THF中。向其中添加異氰酸3-氯丙酯(660 μL，6.4 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3小時。向其中添加NaH (60%於礦物油中，310 mg，7.68 mmol)且混合物攪拌隔夜。接著添加另一批NaH (310 mg，7.68 mmol)以驅使環化完成，混合物用200 mL EtOAc稀釋，用水洗滌，乾燥，濃縮且使用DCM中0至5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈白色固體狀之(R)-3-(2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**408**) (1.53 g，84%)，其溶解於50 mL無水THF中。向該溶液添加NaH (440 mg，10.80 mmol)，且混合物在室溫下攪拌15分鐘。接著添加碘甲烷(680 μL，10.80 mmol)，且其在室溫下攪拌隔夜。其用200 mL EtOAc及30 mL水稀釋。有機相分離，用水洗滌，乾燥，濃縮且使用DCM中0至4% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈白色固體狀之(R)-3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**409**) (1.52 g，95%)。在室溫下將其用20 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理30分鐘，真空蒸發至乾後得到呈白色固體狀之(R)-1-甲基-3-(哌啶-3-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(**410**) (1.27 g)。

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**412**)係藉由針對實例281所示之相同合成流程，使用(R)-1-甲基-3-(哌啶-3-基)四氫嘧啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(**410**)及4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**)，經由中間物(R)-3-氯-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**411**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 561.9。UV: λ=268, 277, 305, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s),

7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.44 (1H, m), 4.35 (1H, m), 4.26 (1H, m), 3.72 (1H, s), 3.69 (1H, s), 3.54 (1H, m), 3.40-3.32 (4H, m), 3.14-3.06 (3H, m), 2.96 (3H, s), 2.92-2.82 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.00-1.65 (14H, m) ppm。

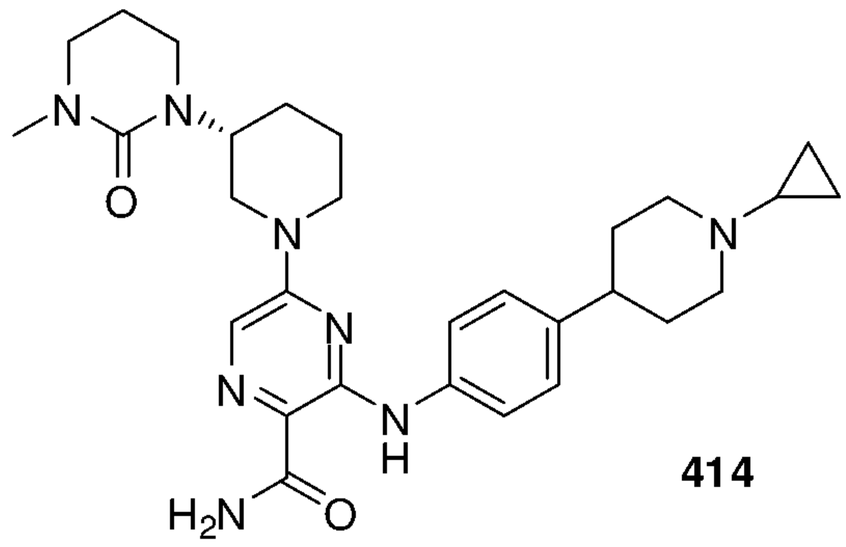
實例283：合成(R)-3-(4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



413

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(413)係藉由針對實例282所示之相同合成流程，使用(R)-3-氯-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**411**)及4-(1-環戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 575.9。UV: λ=269, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.70-7.61 (3H, m), 7.34-7.31 (2H, m), 4.46 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.29 (1H, m), 3.67-3.50 (2H, m), 3.40-3.32 (4H, m), 3.10 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.93-2.82 (3H, m), 2.64 (1H, m), 2.24-1.62 (18H, m), 1.42-1.27 (3H, s) ppm。

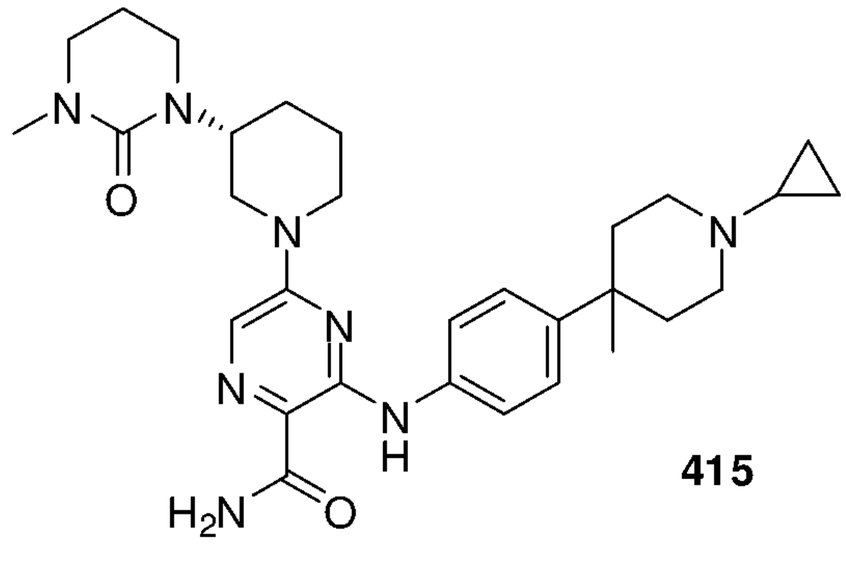
實例284：合成(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



414

標題化合物(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**414**)係藉由針對實例282所示之相同合成流程，使用(R)-3-氯-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**411**)及4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯胺(**322**)鹽酸鹽來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 533.7。UV: λ=269, 277, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.43 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.24 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.73 (1H, s), 3.48-3.32 (5H, m), 3.08 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.93-2.81 (3H, m), 2.10 (2H, m), 2.03-1.95 (4H, m), 1.90-1.85 (3H, m), 1.65 (1H, m), 1.11-0.98 (4H, m) ppm。

實例285：合成(R)-3-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

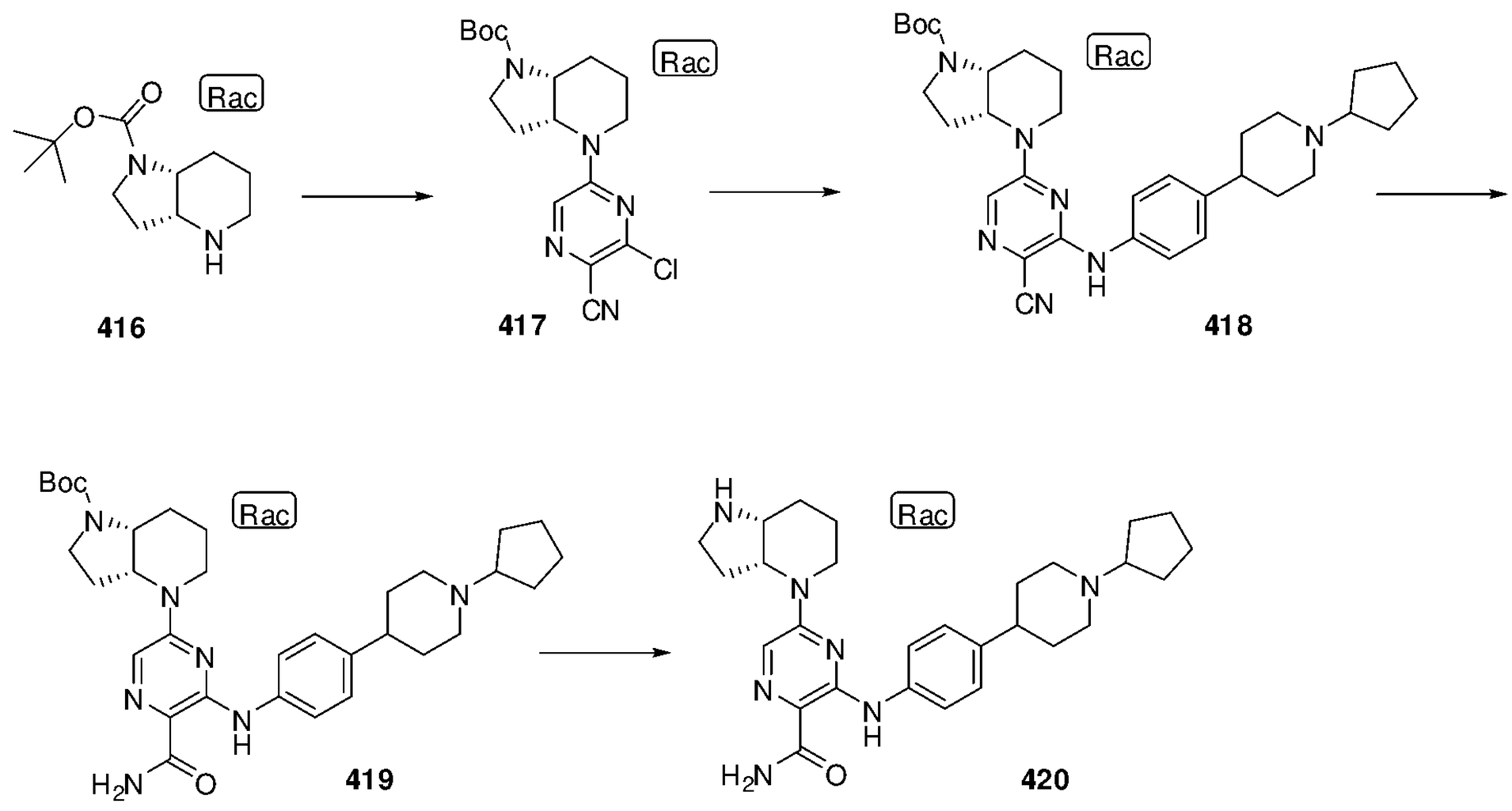


415

標題化合物(R)-3-(4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-甲基-2-側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**415**)係藉由針對實例282所示之相同合成流程，使用(R)-3-氯-5-(3-(3-甲基-2-

側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(**411**)及4-(1-環丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(**342**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 547.8。UV: λ=269, 277, 306, 336, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.70-7.60 (3H, m), 7.35-7.31 (2H, m), 4.47-4.36 (2H, m), 4.29 (1H, m), 3.64-3.47 (3H, m), 3.37-3.32 (3H, m), 3.11-3.05 (2H, m), 2.96 (3H, s), 2.93 (1H, m), 2.70-2.62 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.00-1.85 (7H, m), 1.67 (1H, m), 1.44-1.26 (3H, s), 1.03-0.87 (4H, m) ppm。

實例286：製備3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aR,7aR)-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺



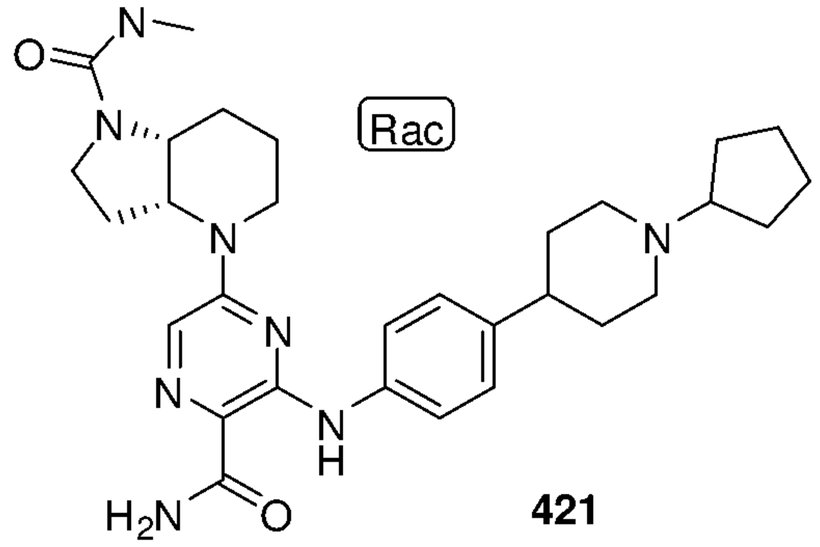
使市售(3aR,7aR)-八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**416**，CAS: 1251010-63-5，476 mg，2.1 mmol)溶解於15 mL DMF中。向其中添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(340 mg，1.9 mmol)及DIEA (500 μL，2.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3.5小時，用100 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，真空濃縮，且使用DCM中0至3% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈白色固體狀之(3aR,7aR)-4-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**417**，670

mg，88%)。

將(3aR,7aR)-4-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**417**) (400 mg，1.10 mmol)、4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**) (340 mg，1.21 mmol)、細粉碳酸銫(1.08 g，3.30 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (74 mg，0.33 mmol)、BINAP (206 mg，0.33 mmol)於40 mL二噁烷中之混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌1.5小時。混合物冷卻至室溫，用150 mL EtOAc稀釋，且過濾。濾液真空濃縮且使用DCM中0至6% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(3aR,7aR)-4-(5-氰基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**418**) (480 mg，76%)。其溶解於25 mL MeOH及2 mL DMSO中。向其中添加細粉Cs_2CO_3 (100 mg)且接著添加1 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌1小時，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，且旋轉蒸發濃縮。殘餘物用150 mL EtOAc稀釋，用水洗滌2次，真空濃縮，得到粗(3aR,7aR)-4-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**419**)。在室溫下將其用1:1 TFA/DCM處理5分鐘，真空濃縮，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aR,7aR)-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺(**420**)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 490.4。UV: λ=263, 272, 303, 334, 370 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.68 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J=9.0 Hz), 5.16 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.72 (2H, d, J=13.0 Hz), 3.58

(2H, m), 3.42 (1H, m), 3.12 (3H, m), 2.89 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.20 (2H, m), 2.14-1.71 (15H, m) ppm。

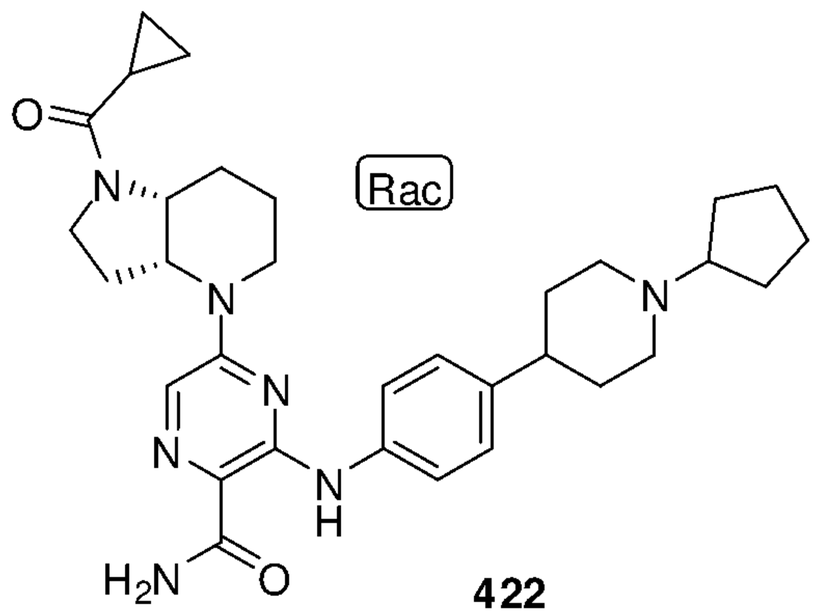
實例287：製備(3aR,7aR)-4-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲醯胺



使3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aR,7aR)-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺(**420**) (82 mg，0.16 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加DIEA (290 μL，1.68 mmol)且接著添加二甲基胺甲醯氯(62 μL，0.67 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用0.5 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(3aR,7aR)-4-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲醯胺(**421**) (61 mg，64%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 561.9。UV: λ=267, 275, 304, 334, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.18 (2H, m), 3.71 (3H, m), 3.61-3.56 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.13 (3H, m), 2.90 (7H, s), 2.21 (3H, m), 2.15 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.95 (3H, m), 1.87 (3H, m), 1.73 (4H, m), 1.61 (2H, m) ppm。

實例288：製備3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aR,7aR)-1-(環丙烷羰基)二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡

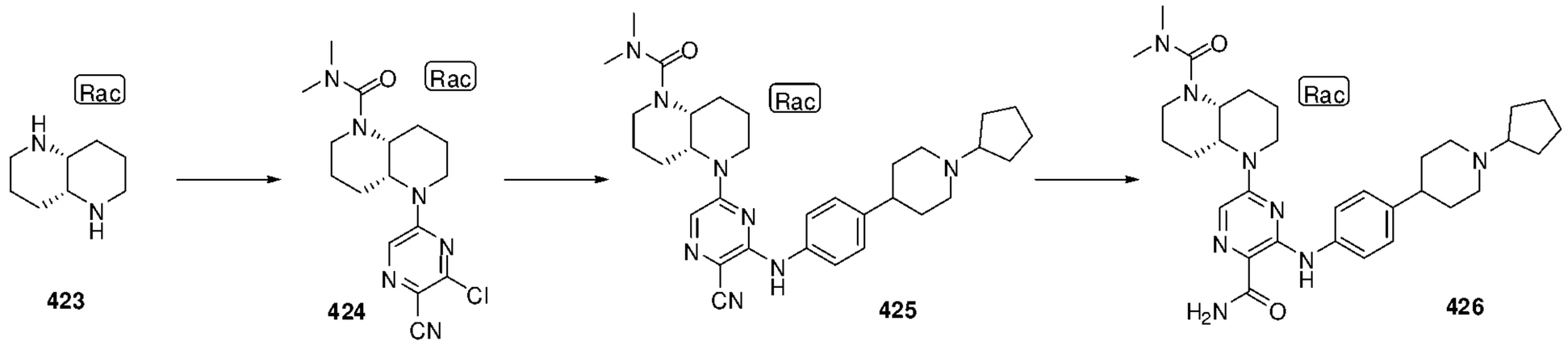
嗪-2-甲醯胺



422

使3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aR,7aR)-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺(**420**) (82 mg，0.16 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加DIEA (290 μL，1.68 mmol)且接著添加環丙烷羰基氯(61 μL，0.67 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用0.5 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aR,7aR)-1-(環丙烷羰基)二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺(**422**) (58 mg，62%)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 558.8。UV: λ=266, 274, 304, 334, 372 nm。

實例289：製備(4aR,8aR)-5-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氫-1,5-嗏啶-1(2H)-甲醯胺

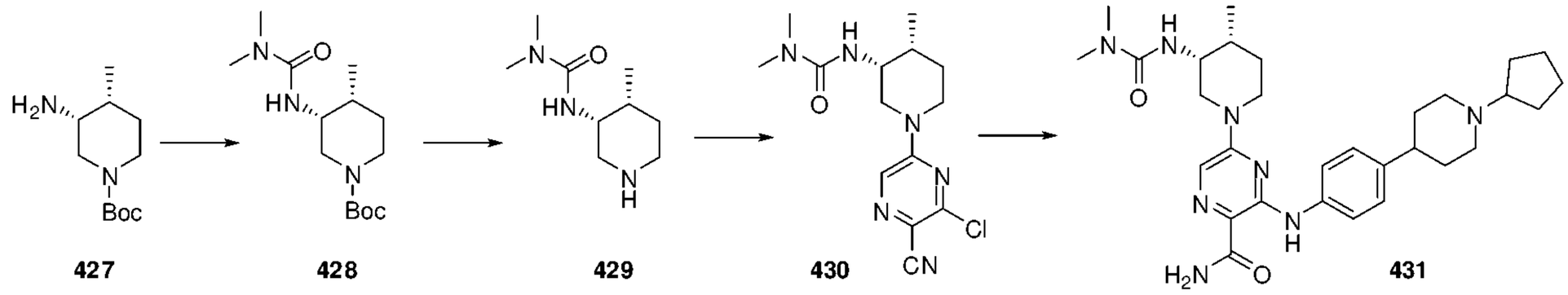


使市售(4aR,8aR)-十氫-1,5-嗏啶(**423**，120 mg，0.86 mmol)溶解於2 mL NMP中。向其中添加DIEA (150 μL，0.86 mmol)且接著添加

3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(150 mg，0.86 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，且向其中添加DIEA (450 μL，2.58 mmol)及二甲基胺甲醯氯(240 μL，2.58 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。其用100 mL EtOAc稀釋，用水洗滌2次，乾燥，真空濃縮，且使用DCM中0至3% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(4aR,8aR)-5-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氫-1,5-啉啶-1(2H)-甲醯胺(**424**，56 mg，19%)。其與4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**) (90 mg，0.32 mmol)、細粉碳酸銫(210 mg，0.64 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (11 mg，0.05 mmol)、BINAP (31 mg，0.05 mmol)混合於15 mL二噁烷中。將混合物用氮氣流脫氣3分鐘。其接著在115℃浴中在氮氣氛圍中攪拌1.5小時。混合物冷卻至室溫，用100 mL EtOAc稀釋，且過濾。濾液真空濃縮且使用DCM中0至11% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(4aR,8aR)-5-(5-氰基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氫-1,5-啉啶-1(2H)-甲醯胺(**425**)。其溶解於10 mL MeOH及2 mL DMSO中。向其中添加一個NaOH固體珠粒(約100 mg)、Et_3N (60 μL)且接著添加0.5 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，且濃縮，用0.3 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(4aR,8aR)-5-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氫-1,5-啉啶-1(2H)-甲醯胺(**426**) (23 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 575.8。UV: λ=269, 276, 305, 335, 372 nm。

實例290：合成3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3R,4R)-3-(3,3-

二甲基脲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

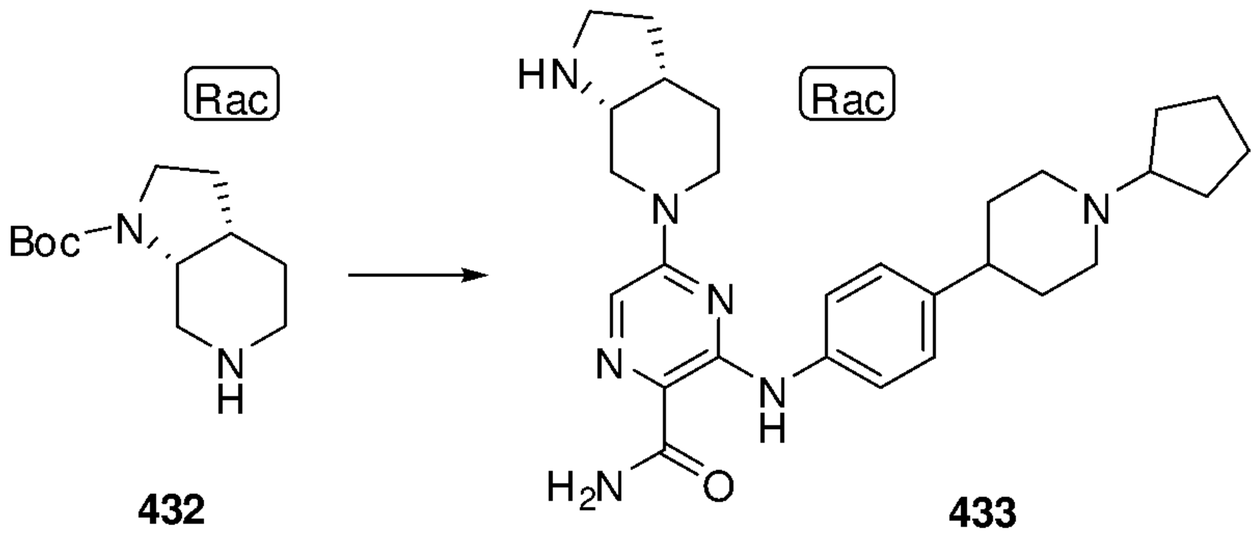


427 **428** **429** **430** **431**

使市售(3R,4R)-3-胺基-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**427**，250 mg，1.16 mmol)溶解於10 mL無水THF中。向其中添加DIEA (610 μL，3.50 mmol)及二甲基胺甲醯氯(214 μL，2.32 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用100 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，濃縮，且使用DCM中0至5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈白色固體狀之(3R,4R)-3-(3,3-二甲基脲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(**428**, 350 mg)，產率定量。在室溫下將其用15 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理40分鐘，得到1,1-二甲基-3-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)脲鹽酸鹽(**429**)。

標題化合物3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3R,4R)-3-(3,3-二甲基脲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**431**)係藉由針對實例282所示之相同合成流程，使用1,1-二甲基-3-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)脲鹽酸鹽(**429**)及4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**)，經由中間物3-((3R,4R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(**430**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 549.9。UV: λ=268, 278, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.61 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.61 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.07 (1H, m), 3.73 (1H, s), 3.71 (1H, s), 3.56 (1H, m), 3.20-3.09 (4H m), 2.87 (1H, m), 2.70 (6H, s), 2.23 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.08-1.61 (11H, m), 0.99 (3H, d, J=6.5 Hz) ppm。

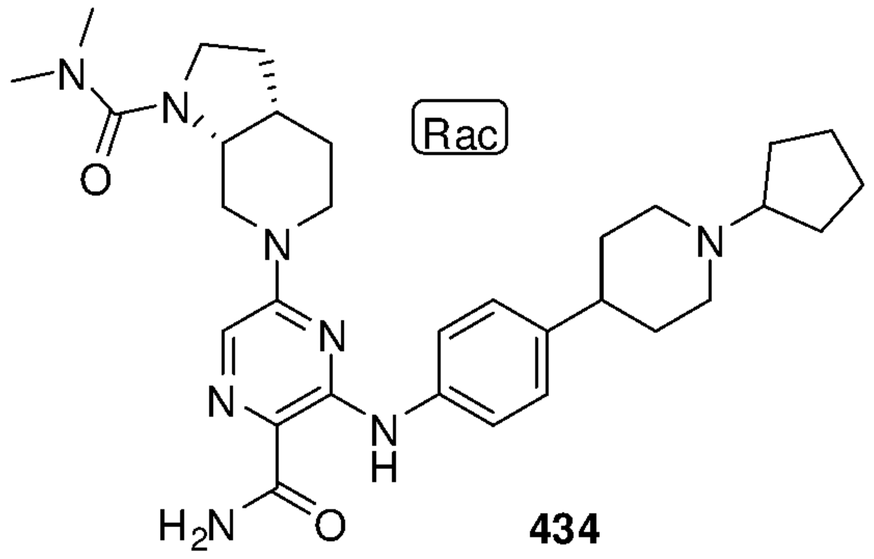
實例291：合成3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aR,7aR)-四氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺



432 **433**

標題化合物3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aR,7aR)-四氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺(**433**)係藉由針對實例286所示之相同合成流程，使用市售外消旋(3aS,7aR)-八氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁酯(**432**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 490.4。UV: λ= 262, 272, 303, 334, 370 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.67 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.50 (1H, dd, J=14.5; 8.0 Hz), 4.12 (1H, dt, J=13.0; 5.0 Hz), 3.87 (1H, m), 3.78 (1H, dd, J=15.0; 4.0 Hz), 3.73 (1H, s), 3.71 (1H, s), 3.56 (1H, m), 3.45-3.32 (3H, m), 3.14 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.14-1.96 (6H, m), 1.88 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.62 (1H, m) ppm。

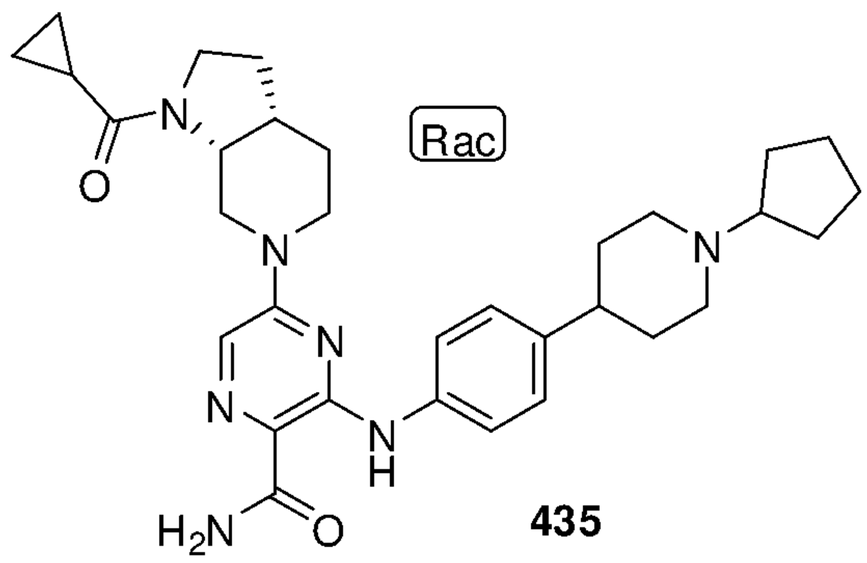
實例292：合成(3aS,7aR)-6-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲醯胺



434

標題化合物(3aS,7aR)-6-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲醯胺(**434**)係藉由針對實例287所示之相同合成流程，使用外消旋3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aR,7aR)-四氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺(**433**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 561.9。UV: λ= 268, 279, 307, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.60 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.75 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.96 (1H, m), 3.73 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.56 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.15-3.12 (4H, m), 2.86 (1H, m), 2.53 (7H, s), 2.25-2.14 (4H, m), 1.99-1.87 (6H, m), 1.78-1.72 (5H, m), 1.62 (1H, m) ppm。

實例293：合成3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aS,7aR)-1-(環丙烷羰基)四氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺

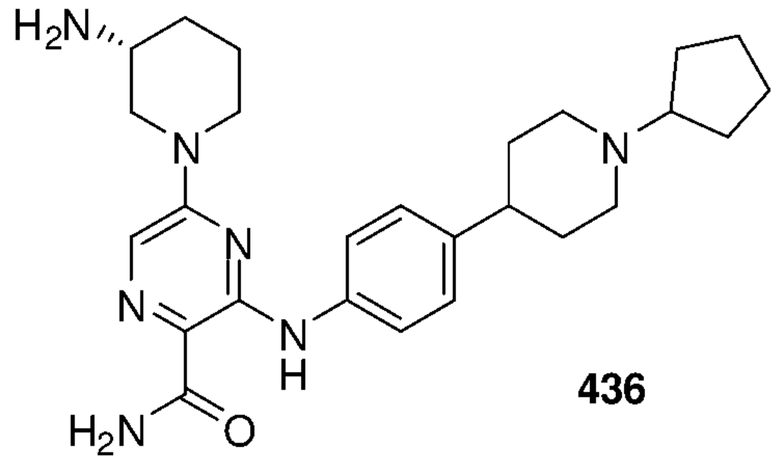


435

標題化合物3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aS,7aR)-1-(環丙烷羰基)四氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺(**435**)係藉由針對實例288所示之相同合成流程，使用外消旋3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3aR,7aR)-四氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲醯胺(**433**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z*

(M+1) 558.8。UV: λ= 267, 277, 306, 336, 372 nm。

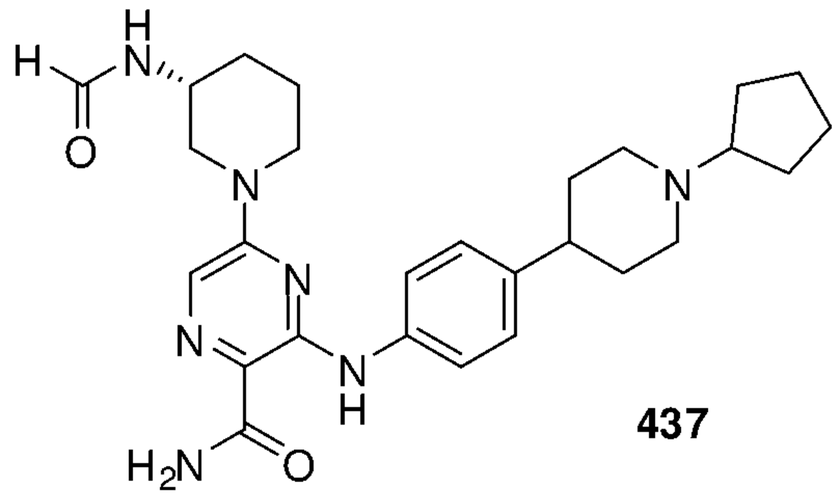
實例294：合成(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



436

標題化合物(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**436**)藉由實例165中所示，針對(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**206**)鹽酸鹽所示之相同合成流程，使用4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 464.3。UV: λ= 263, 273, 304, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.68 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.25 (1H, dd, J=13.0; 3.0 Hz), 4.01 (1H, dt, J=9.0; 4.5 Hz), 3.72 (2H, d, J=10.0 Hz), 3.58-3.54 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.22-1.71 (16H, m) ppm。

實例295：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-甲醯胺基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

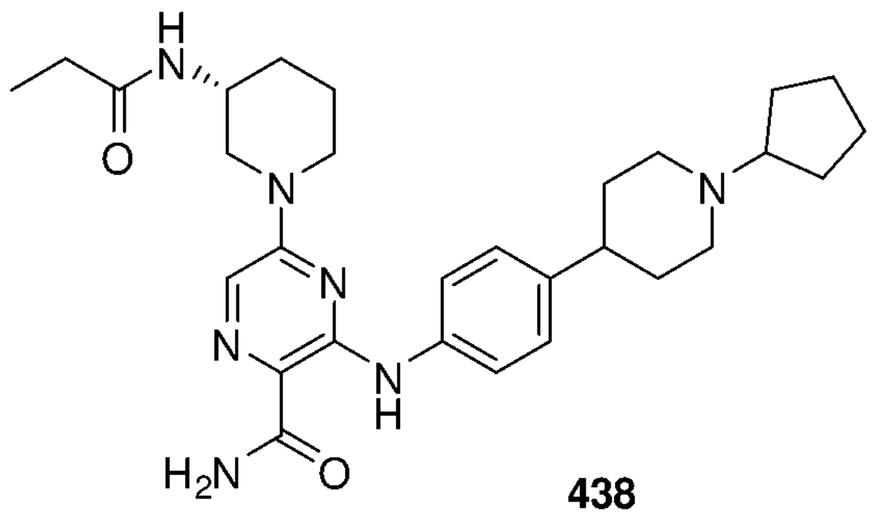


437

使(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**436**) (50 mg，0.1 mmol)溶解於4 mL DMF中。向其中添

加甲酸(20 μL，0.5 mmol)、DIEA (180 μL，1.0 mmol)且接著添加PyBOP (105 mg，0.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，用0.3 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-甲醯胺基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**437**) (24 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 492.7。UV: λ= 267, 276, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 8.06 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.19 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.93 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=12.0 Hz), 3.54 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.12 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.22-1.66 (16H, m) ppm。

實例296：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-丙醯胺基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

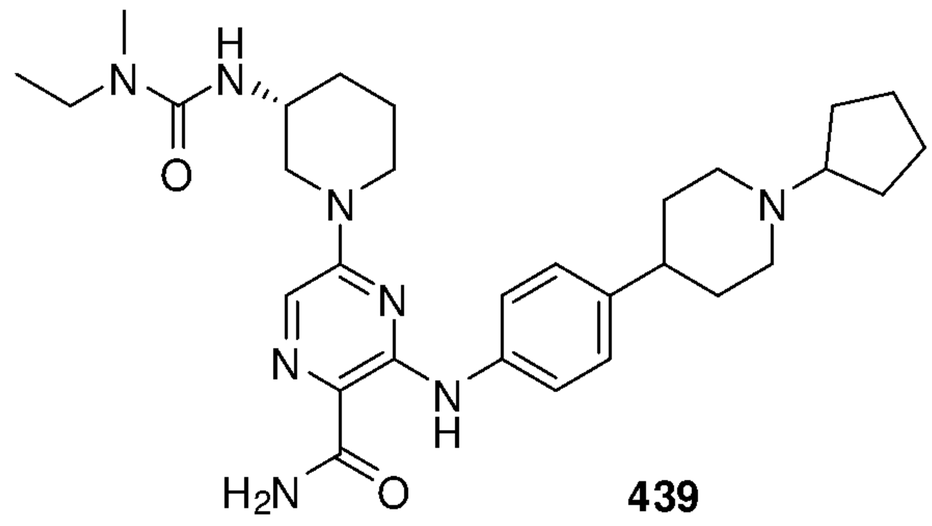


438

使(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**436**) (40 mg，0.075 mmol)溶解於3 mL NMP中。向其中添加DIEA (80 μL，0.45 mmol)且接著添加丙醯氯(20 μL，0.23 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用0.3 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-丙醯胺基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**438**) (23 mg)。LC-MS (ESI): *m/z*

(M+1) 520.6。UV: λ= 267, 276, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.62 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.19 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.72 (2H, d, J=12.0 Hz), 3.55 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.12 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.22-1.64 (18H, m), 1.12 (3H, t, J=7.5 Hz) ppm。

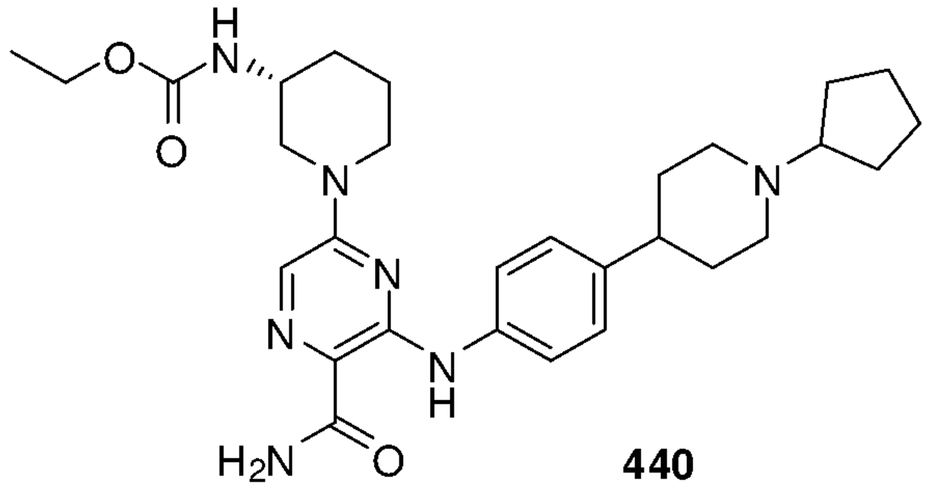
實例297：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-乙基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



439

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3-乙基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**436**)係藉由針對實例296所示之相同合成流程，使用N-乙基-N-甲基胺甲醯氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 549.6。UV: λ= 268, 277, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.28 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.56 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.26-3.16 (3H, m), 3.12 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.24-1.63 (18H, m), 1.08 (3H, t, J=7.0 Hz) ppm。

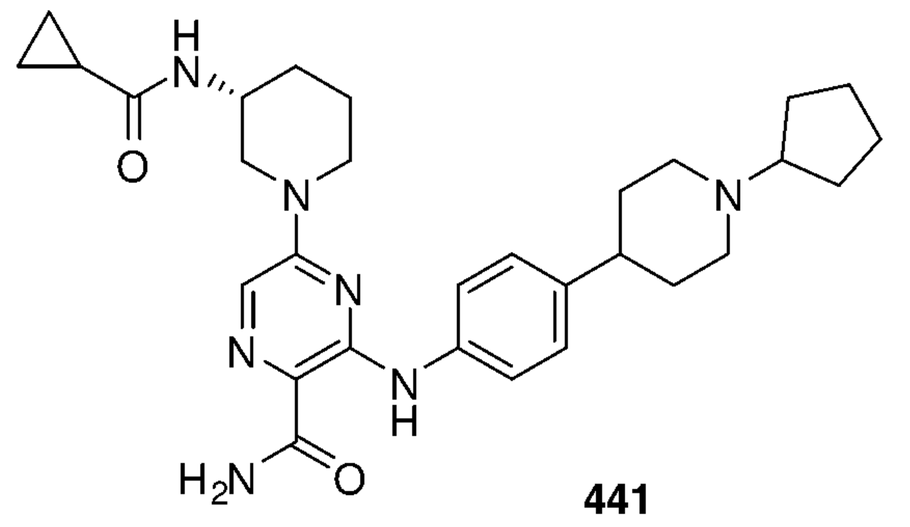
實例298：合成(R)-1-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸乙酯



440

標題化合物(R)-1-(5-胺甲醯基-6-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸乙酯(**440**)係藉由針對實例296所示之相同合成流程，使用氯甲酸乙酯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 536.8。UV: λ= 267, 276, 305, 335, 373 nm。

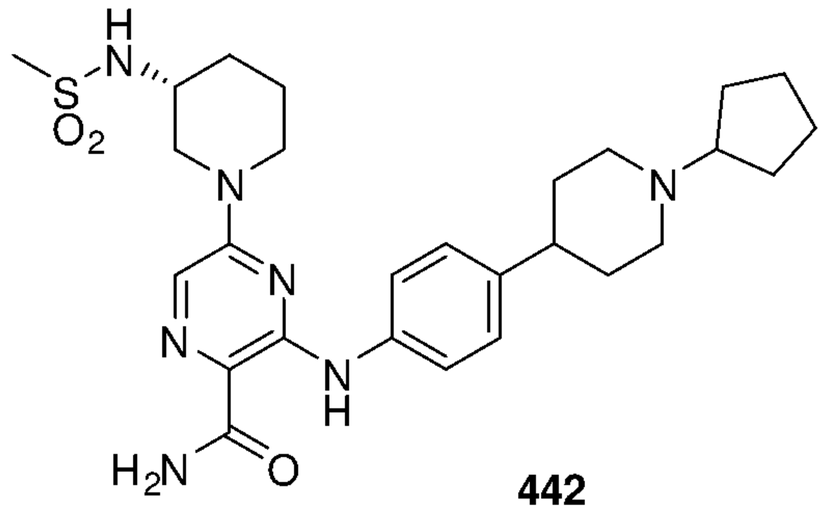
實例299：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(環丙烷甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



441

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(環丙烷甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**441**)係藉由針對實例296所示之相同合成流程，使用環丙烷羰基氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 532.8。UV: λ= 267, 277, 306, 336, 372 nm。

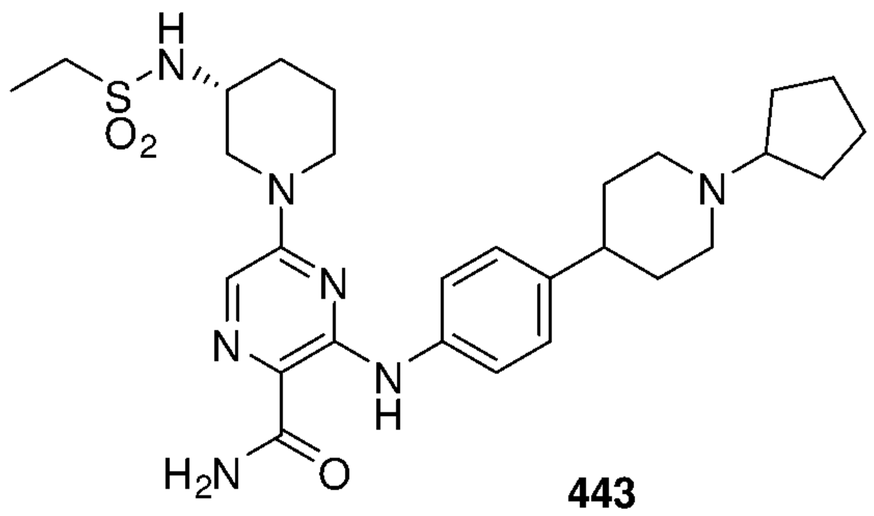
實例300：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(甲基磺醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



442

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(甲基磺醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**442**)係藉由針對實例296所示之相同合成流程，使用甲烷磺醯氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 542.9。UV: λ= 266, 275, 304, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.60 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.55 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.70 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.55 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.14-3.06 (3H, m), 2.93 (3H, s), 2.86 (1H, m), 2.24-1.61 918H, m) ppm。

實例301：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(乙基磺醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

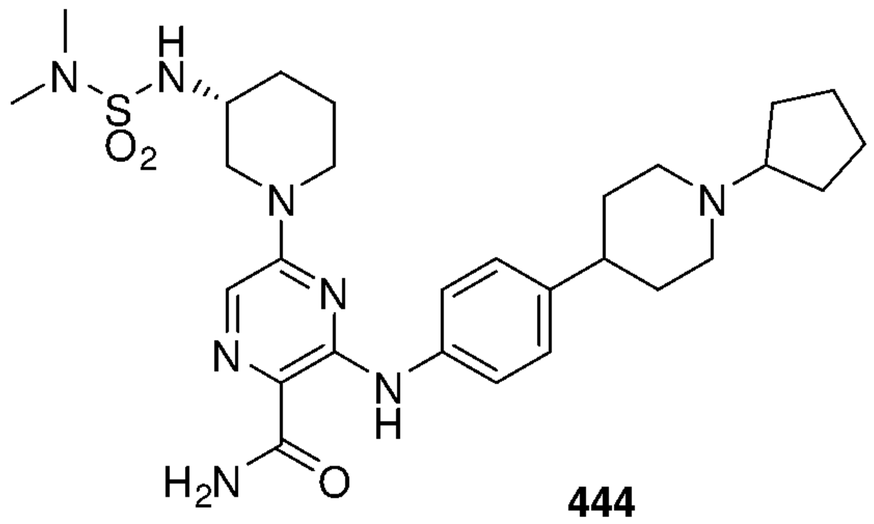


443

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(乙基磺醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**443**)係藉由針對實例296所示之相同合成流程，使用乙烷磺醯氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 556.9。UV: λ= 266, 276, 305, 335, 372 nm。

實例302：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(N,N-二

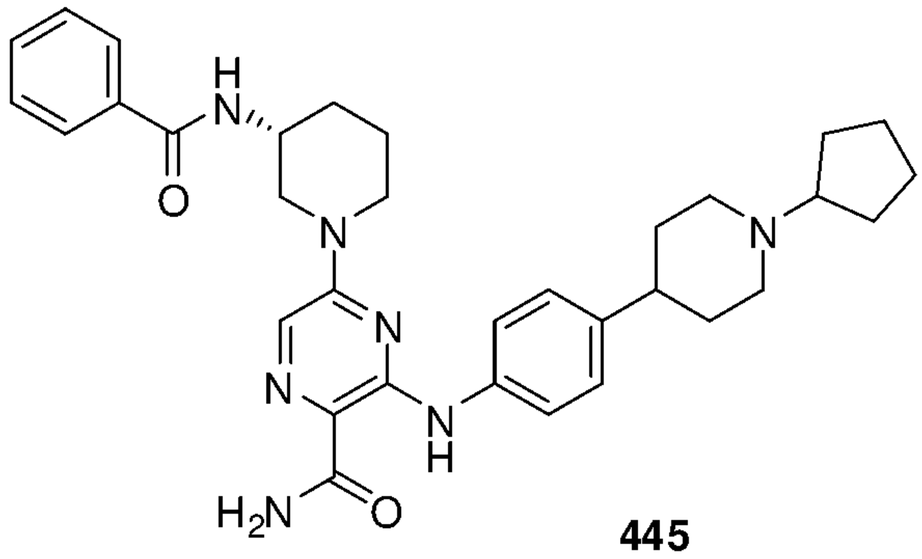
甲基胺磺醯基胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



444

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(N,N-二甲基胺磺醯基胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**444**)係藉由針對實例296所示之相同合成流程，使用二甲基胺磺醯氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 571.8。UV: λ= 266, 276, 305, 335, 373 nm。

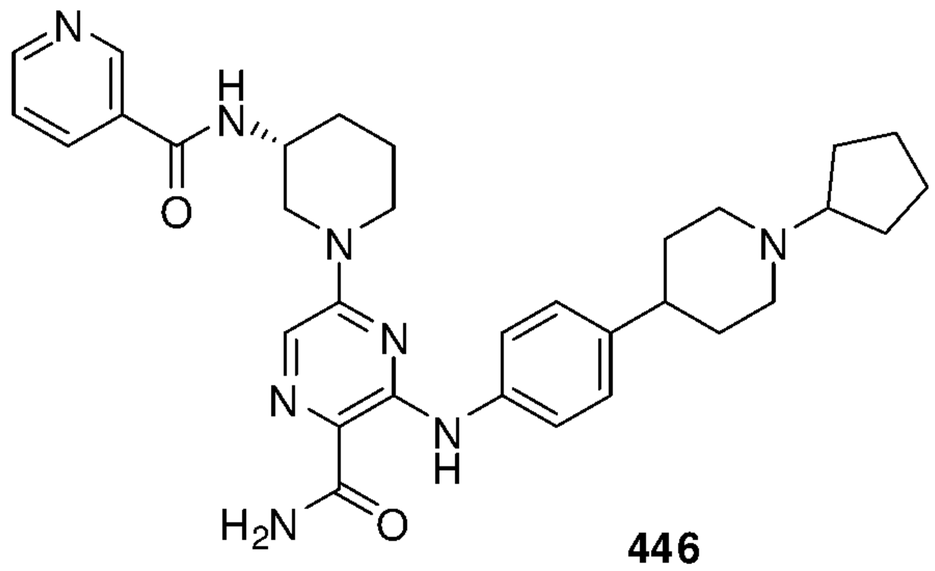
實例303：合成(R)-5-(3-苯甲醯胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



445

標題化合物(R)-5-(3-苯甲醯胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**445**)係藉由針對實例296所示之相同合成流程，使用苯甲醯氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 568.9。UV: λ= 267, 276, 305, 335, 372 nm。

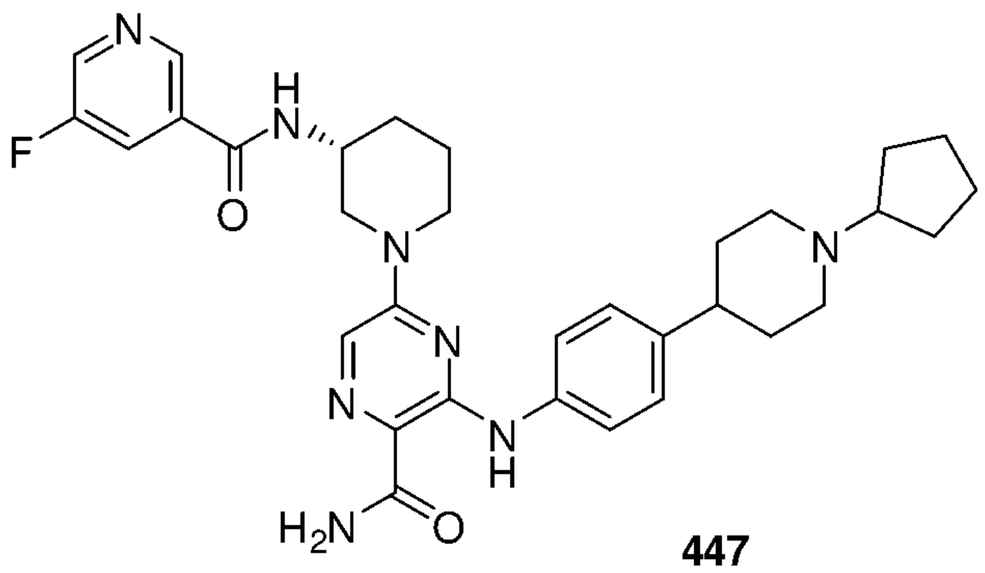
實例304：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



446

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**446**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用菸鹼酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 569.6。UV: λ= 265, 277, 305, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 9.13 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J=8.0; 5.5 Hz), 7.67 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.19 (2H,d, J=8.5 Hz), 4.35 (1H, dd, J=13.0; 3.5 Hz), 4.17 (1H, m), 4.13 (1H, m), 3.69 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.57-3.47 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.11 (2H, td, J=12.5; 2.5 Hz), 2.84 (1H, tt, J=12.5; 3.5 Hz), 2.23-1.71 (18H, m) ppm。

實例305：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(5-氟菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

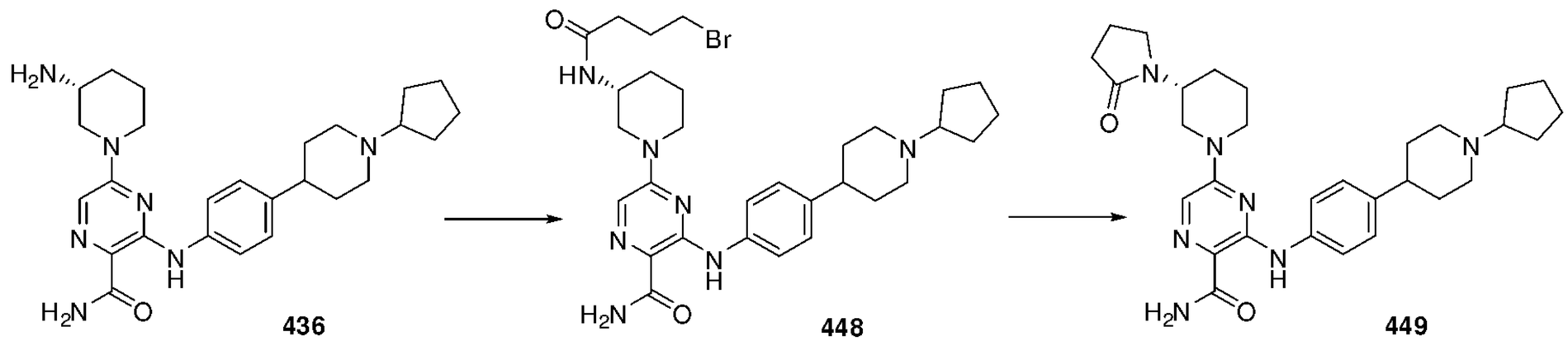


447

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(5-氟菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**447**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用5-氟菸鹼酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1)

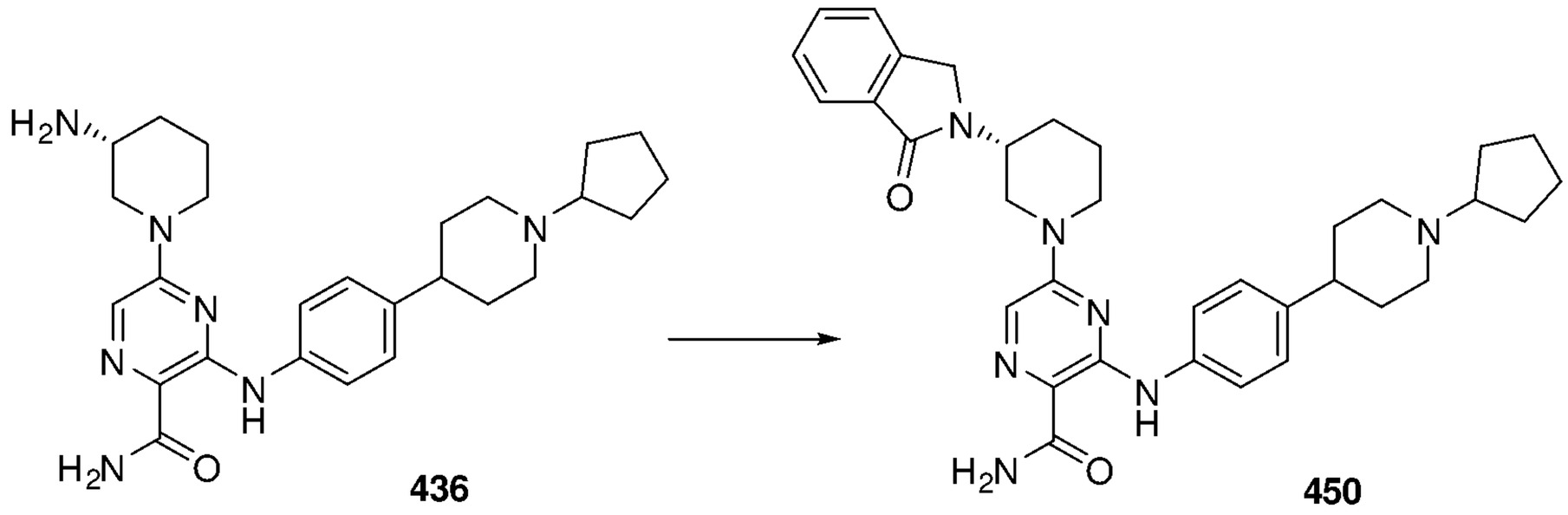
587.9。UV: λ= 268, 278, 305, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 8.85 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.08 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.18 (2H,d, J=8.5 Hz), 4.39 (1H, dd, J=13.0; 3.5 Hz), 4.16(1H, m), 4.12 (1H, m), 3.69 (2H, d, J=11.5 Hz), 3.54 (1H, m), 3.46-3.37 (2H, m), 3.11 (2H, td, J=12.5; 2.5 Hz), 2.82 (1H, tt, J=12.5; 3.5 Hz), 2.25-1.70 (18H, m) ppm。

實例306：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



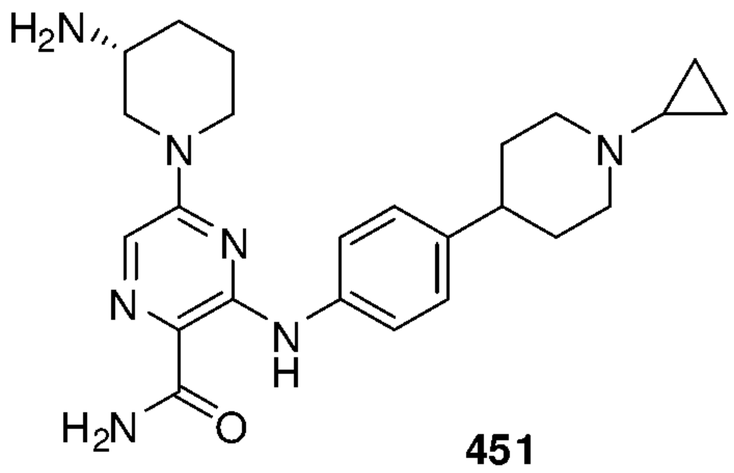
使(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**436**) (50 mg，0.1 mmol)溶解於4 mL DMF中。向其中添加DIEA (180 μL，1.0 mmol)且接著添加4-溴丁醯氯(56 mg，0.3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用60 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，真空濃縮，得到粗(R)-5-(3-(4-溴丁醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**448**)。其溶解於3 mL無水DMF中且溶液在室溫下攪拌。向其中添加NaH (60%，30 mg)，且混合物攪拌1小時。其用0.5 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**449**) (7 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 532.6。UV: λ= 267, 275, 305, 335, 373 nm。

實例307：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



使(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**436**) (50 mg，0.1 mmol)溶解於4 mL DMF中。在室溫下向其中添加DIEA (180 μL，1.0 mmol)且接著添加2-溴甲基苯甲酸甲酯(46 mg，0.2 mmol)。反應溫度升至60℃且混合物攪拌隔夜。其冷卻至室溫，用0.5 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**450**) (19 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 580.8。UV: λ= 269, 275, 304, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.84 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.69 (1H, s), 7.66-7.58 (2H, m), 7.56-7.52 (3H, m), 7.12 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.67-4.57 (3H, m), 4.40-4.30 (2H,m), 3.64 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.27-3.06 (4H, m), 2.76 (1H, m), 2.24-1.72 (18 H, m) ppm。

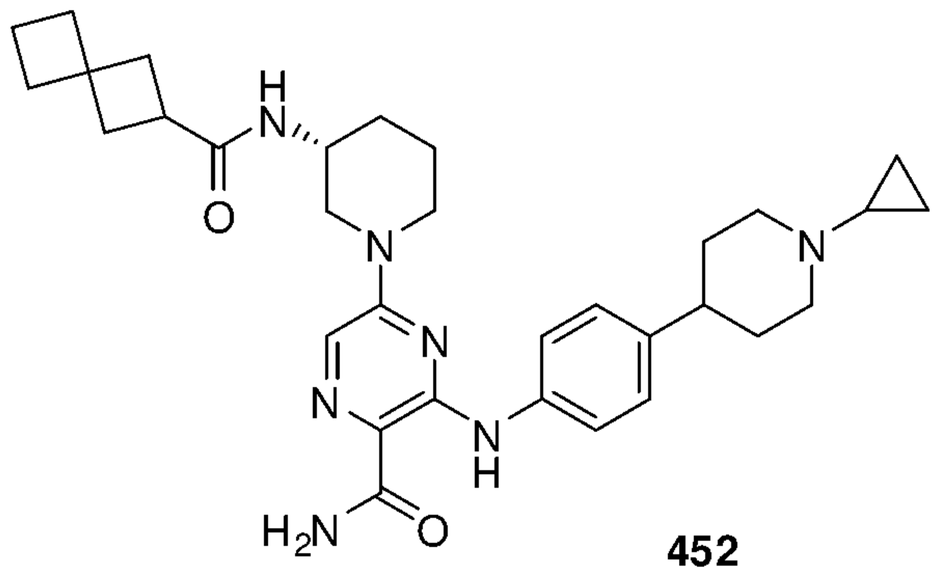
實例308：合成(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



451

標題化合物(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)藉由實例165中所示，針對(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**206**)鹽酸鹽所示之相同合成流程，使用4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯胺(**322**)鹽酸鹽來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 436.2。UV: λ= 263, 272, 304, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.69 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.26 (1H, dd, J=13.0; 3.5 Hz), 4.01 (1H, m), 3.75 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.54 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.35 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.20-1.70 (8H, m), 1.10 (2H, m), 0.98 (2H, m) ppm。

實例309：合成3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3R)-3-(螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

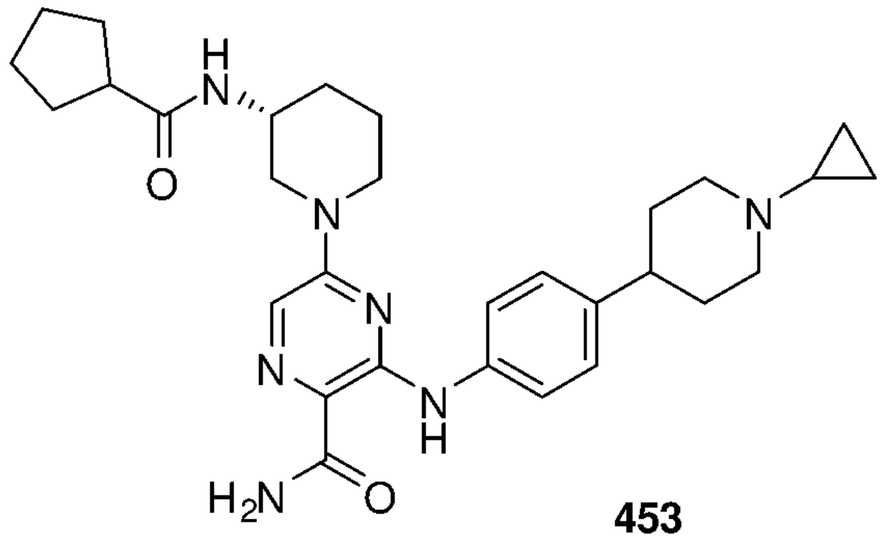


452

標題化合物3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-((3R)-3-(螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**452**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙

基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及螺[3.3]庚烷-2-甲酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 558.9。UV: λ= 267, 277, 306, 336, 372 nm。

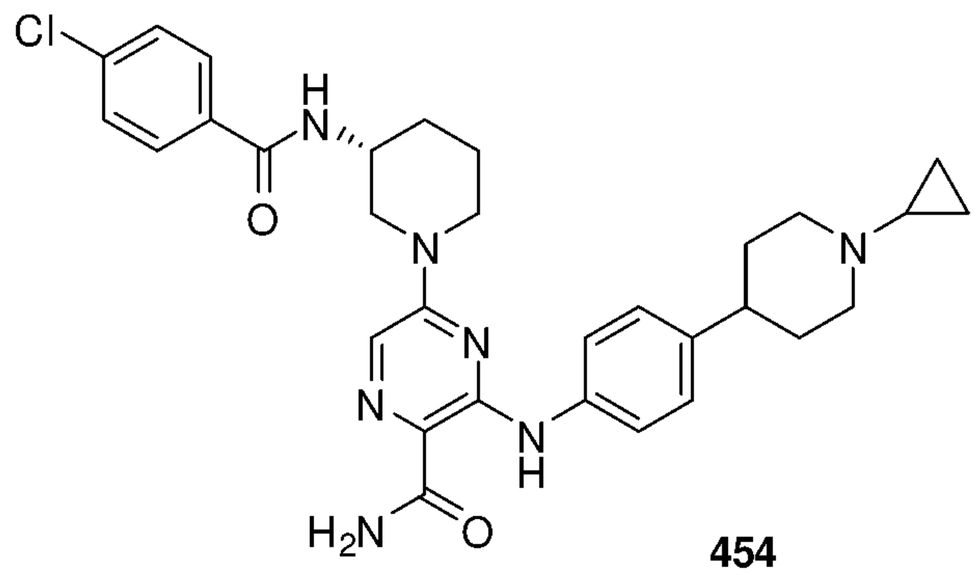
實例310：合成(R)-5-(3-(環戊烷甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



453

標題化合物(R)-5-(3-(環戊烷甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**453**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及環戊烷甲酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 532.8。UV: λ= 267, 277, 306, 336, 372nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.61 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.15 (1H, dd, J=13.0; 3.0 Hz), 3.98 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.76 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.44-3.34 (3H, m), 2.88-2.81 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.13 (2H, m), 2.02-1.55 (15H, m), 1.07-0.98 (4H, m) ppm。

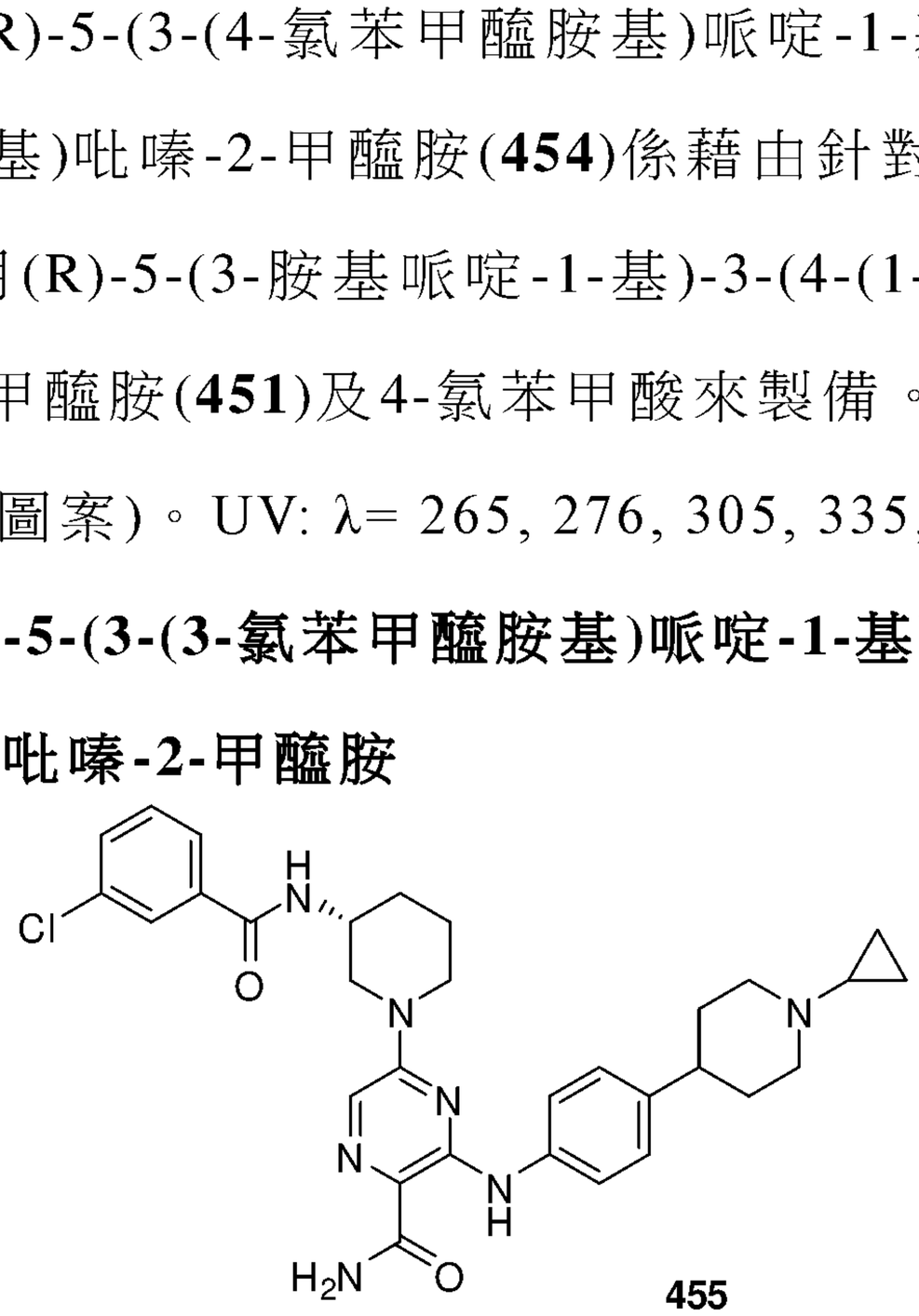
實例311：合成(R)-5-(3-(4-氯苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



454

標題化合物(R)-5-(3-(4-氯苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**454**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及4-氯苯甲酸來製備。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 574.2 (氯基圖案)。UV: λ= 265, 276, 305, 335, 372 nm。

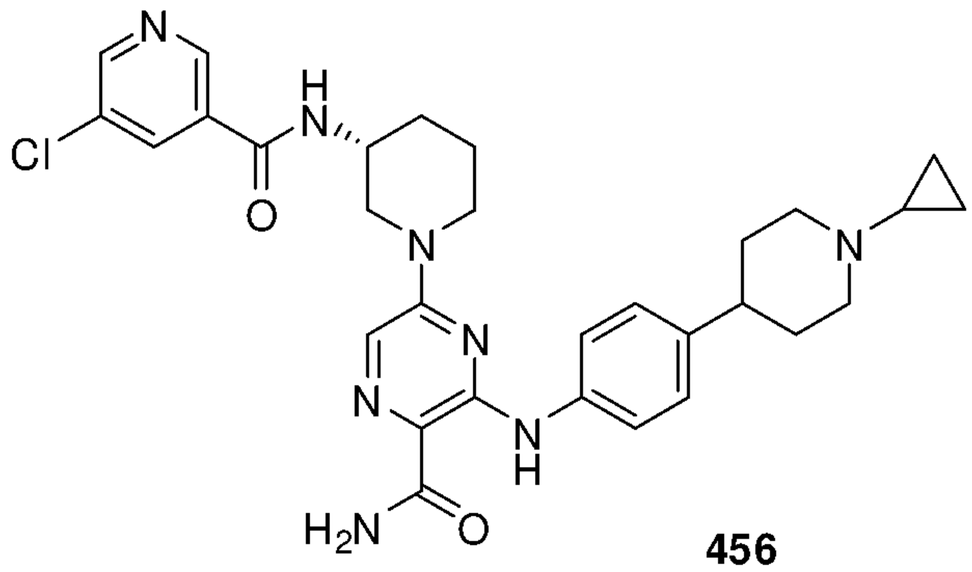
實例312：合成(R)-5-(3-(3-氯苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



455

標題化合物(R)-5-(3-(3-氯苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**455**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及3-氯苯甲酸來製備。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 574.2 (氯基圖案)。UV: λ= 305, 336, 373 nm。

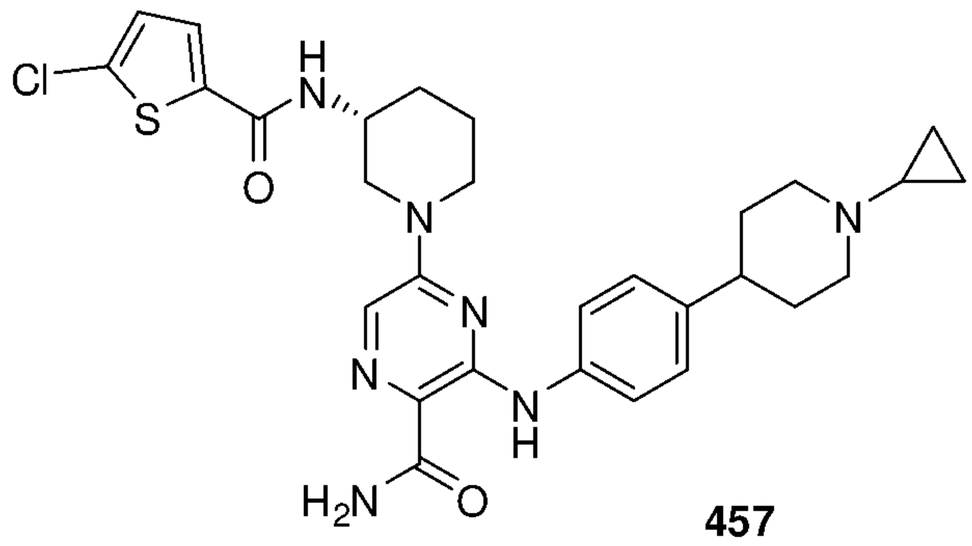
實例313：合成(R)-5-(3-(5-氯菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



456

標題化合物(R)-5-(3-(5-氯菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**455**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及5-氯菸鹼酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 575.2 (氯基圖案)。UV: λ= 269, 275, 305, 336, 373 nm。質子 NMR (CD_3OD): δ 8.45 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.75 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.21 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.33 (1H, dd, J=13.5; 3.5 Hz), 4.16 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.73 (2H, d, J=11.0 Hz), 3.52 (1H, dd, J=13.0; 8.0 Hz), 3.47-3.43 (2H, m), 3.33 (1H, m), 2.87-2.81 (2H, m), 2.17-1.70 (8H, m), 1.04-0.98 (4H, m) ppm。

實例314：合成(R)-5-(3-(5-氯噻吩-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

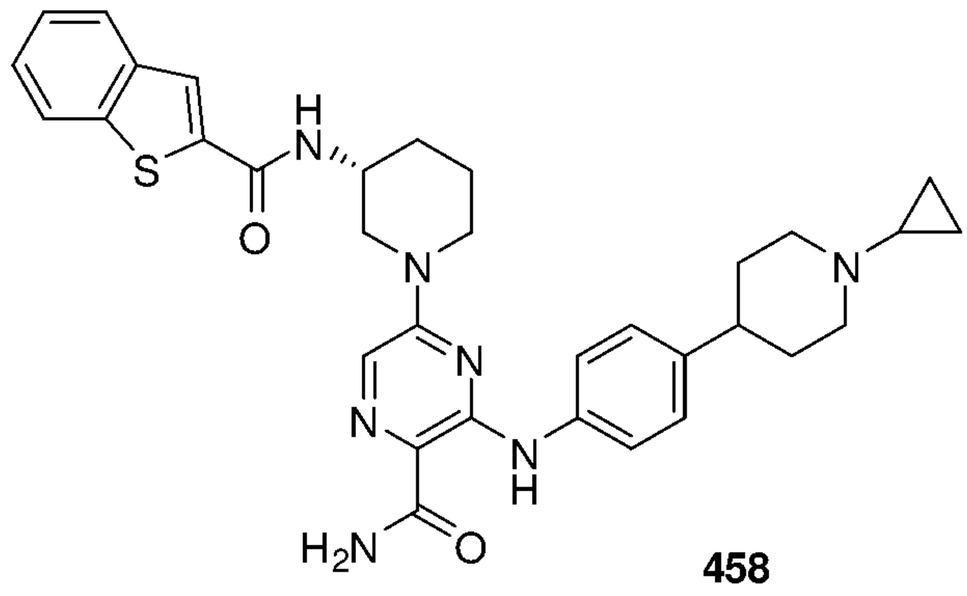


457

標題化合物(R)-5-(3-(5-氯噻吩-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**457**)係藉由針對實例295所示

之相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及5-氯噻吩甲酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 580.2 (氯基圖案)。UV: λ= 265, 276, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.66 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.52 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.06 (1H, m), 3.69 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.14-1.70 (8H, m), 1.02-0.98 (4H, m) ppm。

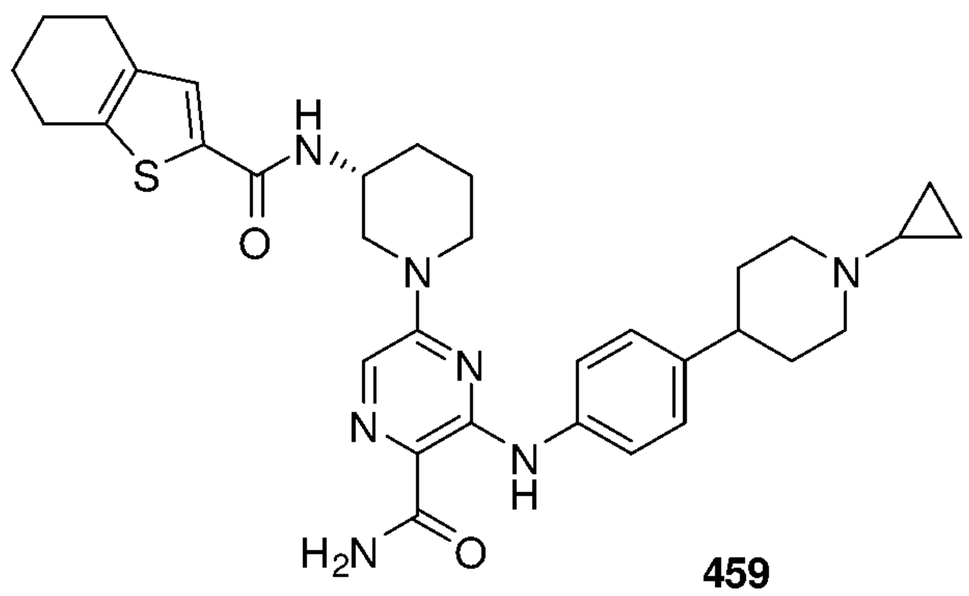
實例315：合成(R)-5-(3-(苯并[b]噻吩-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



458

標題化合物(R)-5-(3-(苯并[b]噻吩-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**458**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及2-苯并噻吩甲酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 596.8。UV: λ= 301, 336, 372 nm。

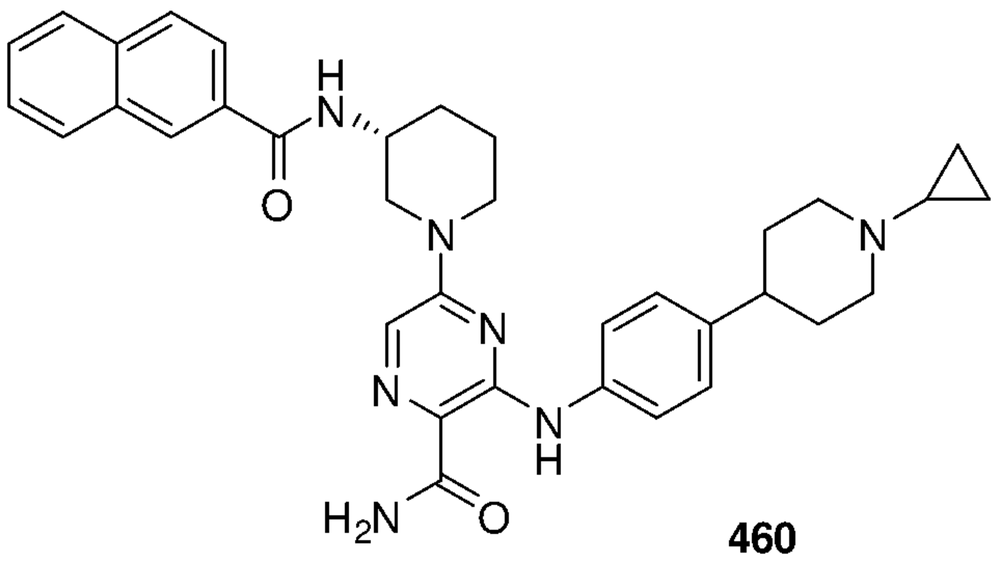
實例316：合成(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



459

標題化合物(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**459**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 601.0。UV: λ= 268, 272, 302, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.31 (1H, s), 7.18 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.42 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.04 (1H,m), 3.71 (2H, d, J=11.5 Hz), 3.24 (4H, m), 2.86-2.78 (4H, m), 2.61 (2H, m), 2.10-1.67 (12H, m), 1.04-0.98 (4H, m) ppm。

實例317：合成(R)-5-(3-(2-萘甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

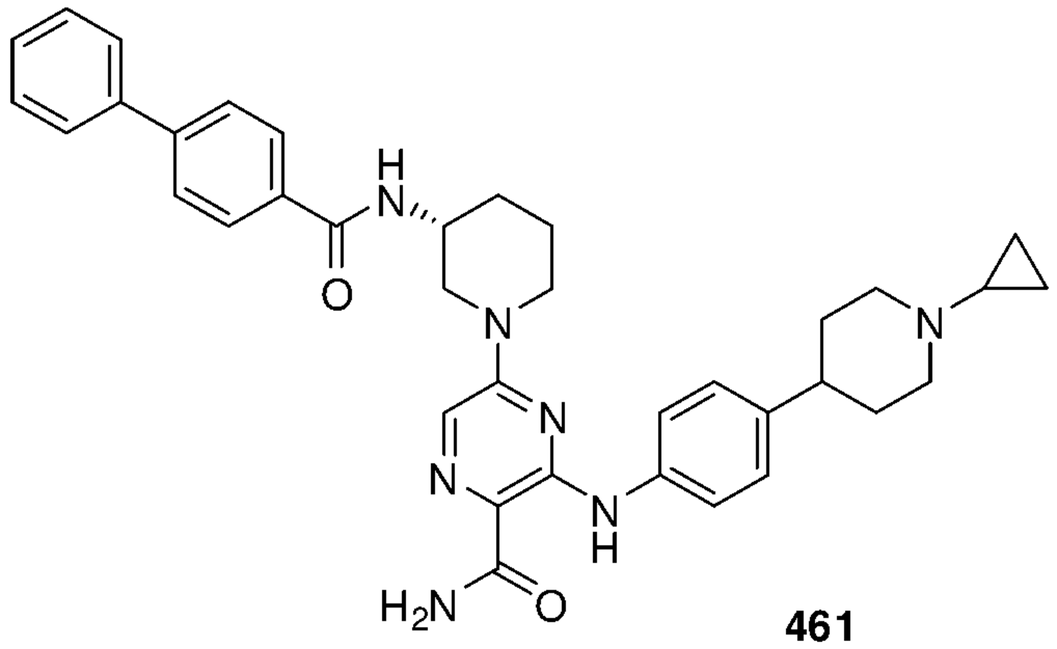


460

標題化合物(R)-5-(3-(2-萘甲醯胺基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**460**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯

基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及2-萘甲酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 590.8。UV: λ= 270, 274, 304, 337, 372 nm。

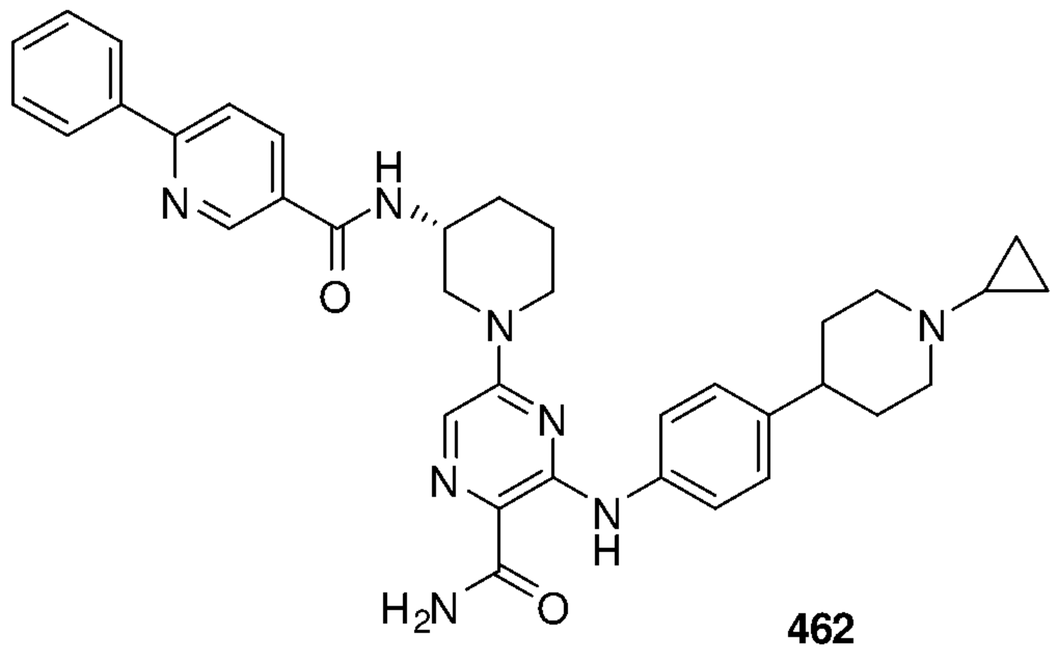
實例318：合成(R)-5-(3-聯苯-4-基甲醯胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



461

標題化合物(R)-5-(3-聯苯-4-基甲醯胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**461**)係藉由針對實例295所示之相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及聯苯基-4-甲酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 616.8。UV: λ= 268, 289, 299, 335, 373 nm。

實例319：合成(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(6-苯基菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

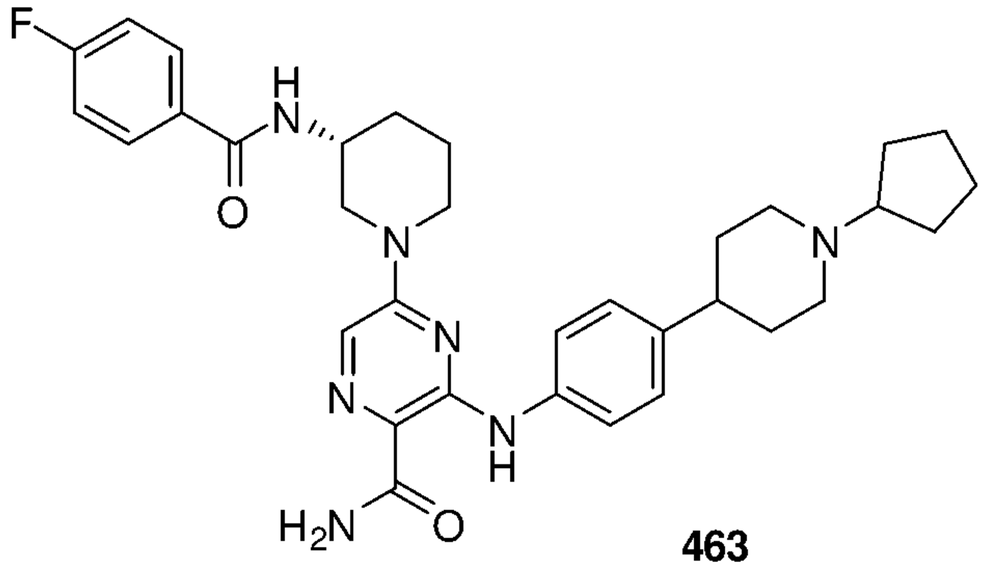


462

標題化合物(R)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(6-苯基菸鹼醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**462**)係藉由針對實例295所示之

相同合成流程，使用(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(4-(1-環丙基哌啶-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**451**)及6-苯基菸鹼酸來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 617.5。UV: λ= 265, 272, 300, 336, 372 nm。

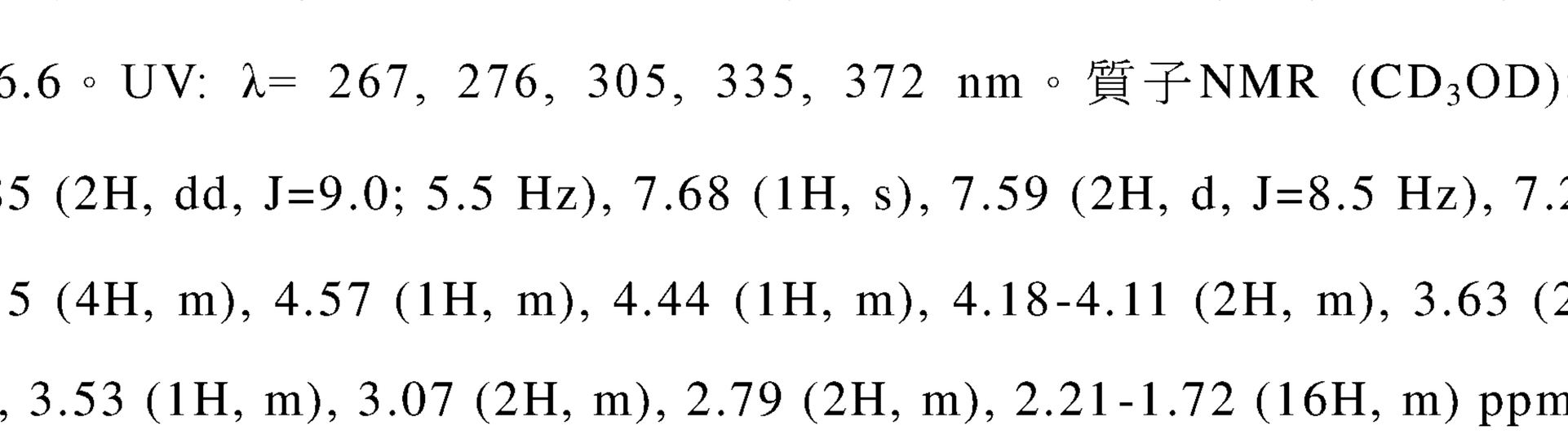
實例320：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-氟苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



463

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(4-氟苯甲醯胺基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**463**)係藉由針對實例296所示之相同合成流程，使用4-氟苯甲醯氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 586.6。UV: λ= 267, 276, 305, 335, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.85 (2H, dd, J=9.0; 5.5 Hz), 7.68 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.21-7.15 (4H, m), 4.57 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.18-4.11 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.07 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.21-1.72 (16H, m) ppm。

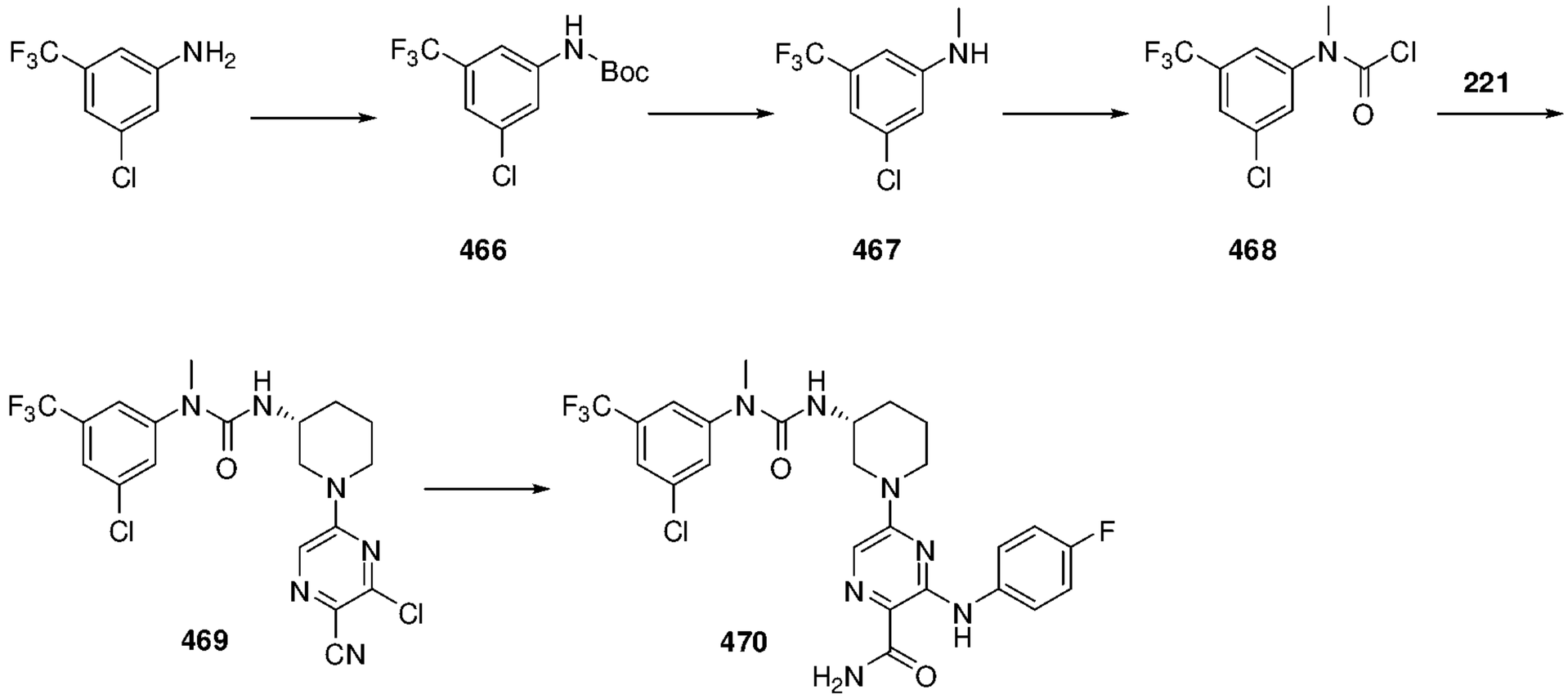
實例321：合成(R)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)-3-(苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



標題化合物(R)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)-3-(苯基胺

基)吡嗪-2-甲醯胺(**465**)係藉由針對實例179所示之相同合成流程，使用N-甲基-N-苯基胺甲醯氯及苯胺，經由中間物(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基-1-苯基脲(**464**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 446.3。UV: λ= 264, 277, 305, 334, 372 nm。

實例322：合成(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-氟苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



使3-氯-5-三氟甲基苯胺(3.66 g，18. 7 mmol)溶解於70 mL THF中且在冰浴中攪拌。向其中添加Boc_2O (4.48 g，20.6 mmol)及DMAP (2.51 g，20.6 mmol)。混合物攪拌隔夜，且真空濃縮。殘餘物溶於200 mL EtOAc中，用水洗滌3次，乾燥，旋轉蒸發，且使用DCM中1% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，得到呈白色固體狀之3-氯-5-(三氟甲基)苯基胺基甲酸第三丁酯(**466**，3.37 g，61%)。其溶解於100 mL無水THF中且在室溫下用NaH (60%於礦物油中，910 mg，22.8 mmol) 處理15分鐘且接著添加碘甲烷(1.42 mL，22.8 mmol)。混合物攪拌隔夜，濃縮，溶於200 mL EtOAc中，用水洗滌2次，乾燥，濃縮，且使用DCM中0至5% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈油狀之甲基化產物。在室溫下將其用1:1 TFA/DCM (10 mL/10 mL)處理3小時，真

空濃縮，溶於200 mL EtAOc及50 mL 1N NaOH中。有機相分離，用水洗滌，乾燥，使用DCM中1% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈油狀之3-氯-N-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(**467**，1.76 g，53%)。

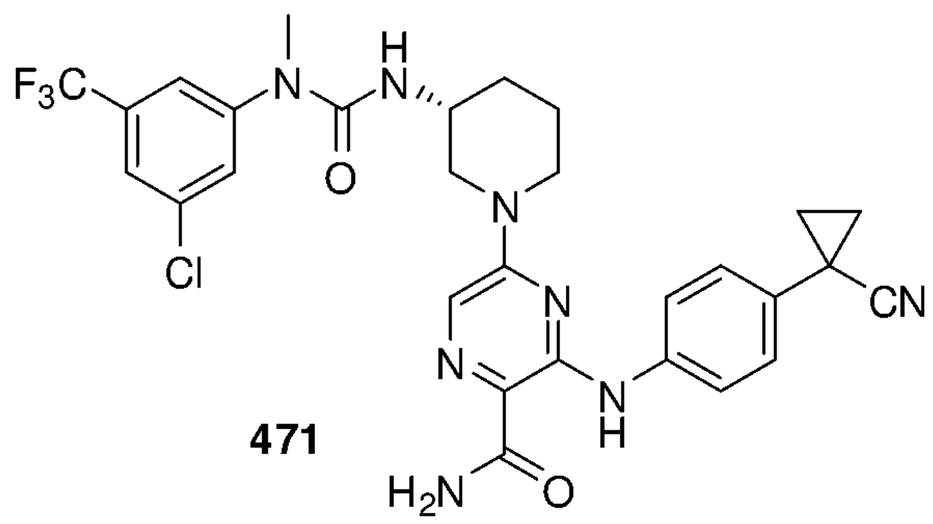
使3-氯-N-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(**467**，1.24 g，5.9 mmol)溶解於15 mL無水甲苯中。向其中添加Et_3N (1.1 mL，7.9 mmol)，且混合物在冰浴中攪拌。向其中逐滴添加三光氣(2.46 g，8.3 mmol)於7.5 mL無水甲苯中之預製溶液。接著混合物在冰浴中攪拌3小時。接著EtOAc (120 mL)及水(50 mL)傾倒至混合物，且分離有機相。其用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)溶液洗滌，乾燥，真空濃縮，得到呈油狀之粗3-氯-5-(三氟甲基)苯基(甲基)胺甲醯氯(**468**)。

在室溫下將(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**87**，950 mg，2.8 mmol)用2:1 DCM/TFA (20 mL/10 mL)處理20分鐘。混合物真空濃縮至乾，呈粗(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯吡嗪-2-甲腈(**221**，TFA鹽)。其溶解於18 mL DMF中。向其中添加DIEA (3.9 mL，22.4 mmol)且接著添加所製備之粗**468** (估計為5.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用120 mL EtOAc稀釋，用水及飽和$NaHCO_3$ (水溶液)溶液洗滌，乾燥，濃縮且使用DCM中0至3.5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基脲(**469**)，產率定量。

標題化合物(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-氟苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**470**)係藉由針對實例179所示之相同合成流程，使用(R)-1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基脲(**469**)及4-氟苯胺來製備。LC-MS

(ESI): *m/z* (M+1) 566.1 (氯基圖案)。UV: λ= 261, 275, 300, 332, 372 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.61 (1H, s), 7.59-7.56 (2H, m), 7.49-7.47 (3H, m), 7.02-6.99 (2H, m) , 4.09 (1H, dd, J=13.0; 3.0 Hz), 3.90 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.49-3.42 (2H, m), 3.24 (3H, s), 1.98 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.64 (1H, m) ppm。

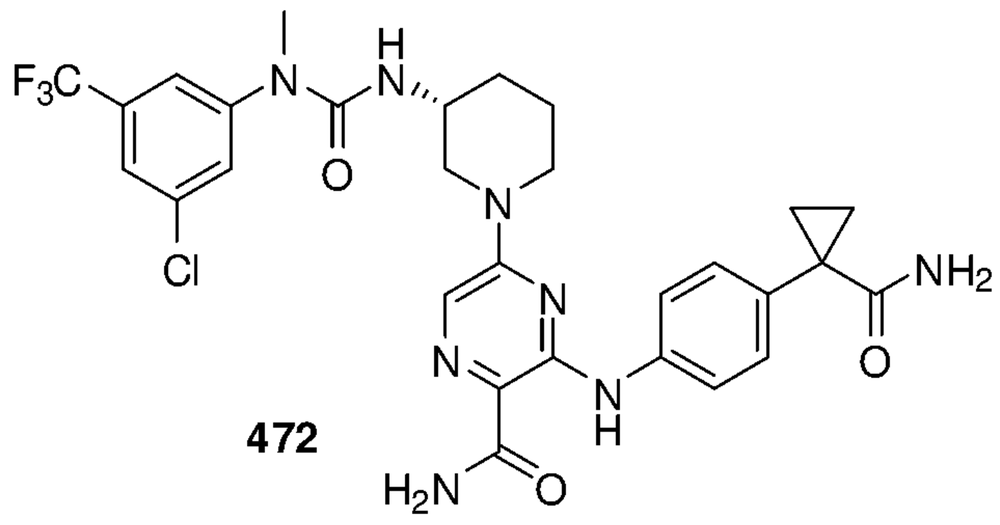
實例323：合成(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-氰基環丙基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



471

標題化合物(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-氰基環丙基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**471**)係藉由針對實例322所示之相同合成流程，使用1-(4-胺基苯基)環丙烷甲腈來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 613.2 (氯基圖案)。UV: λ= 267, 282, 308, 337, 376 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.65-7.63 (3H m), 7.49-7.46 (3H, m), 7.27 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.12 (1H, dd, J=12,5; 2.5 Hz), 3.89 (2H, m), 3.54-3.45 (2H, m), 3.25 (3H, s), 1.99 (1H, m), 1.81-1.64 (5H, m), 1.39 (2H, m) ppm。在最終步驟中，發現作為副產物之化合物(R)-3-(4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**472**)且呈鹽酸鹽形式分離。

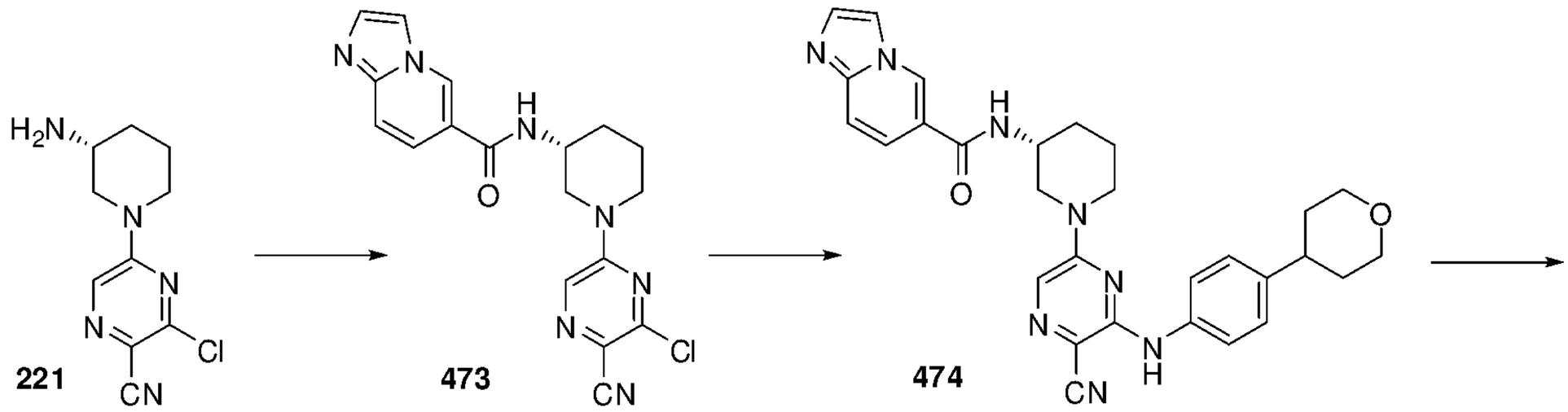
實例324：合成(R)-3-(4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



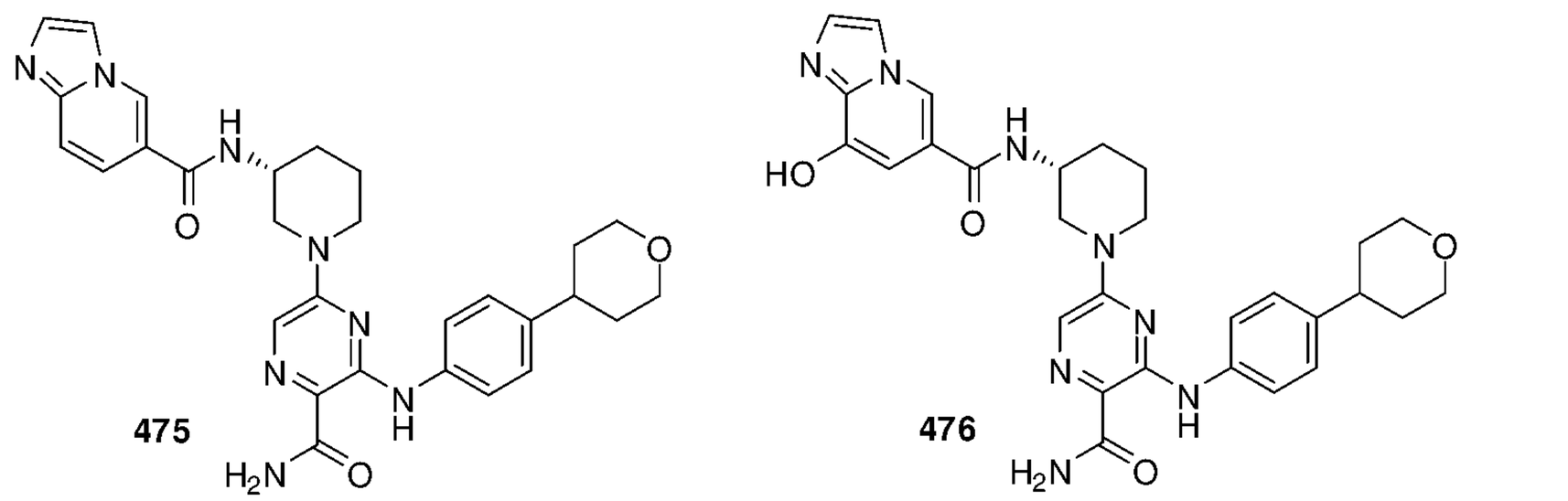
472

在製備(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-氰基環丙基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**471**)期間的最終步驟中發現標題化合物(R)-3-(4-(1-胺甲醯基環丙基)苯基胺基)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**472**)，且作為副產物分離。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 631.2 (氯基圖案)。UV: λ= 267, 280, 308, 337, 373 nm。

實例325：合成(R)-N-(1-(5-胺甲醯基-6-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺



221 473 474



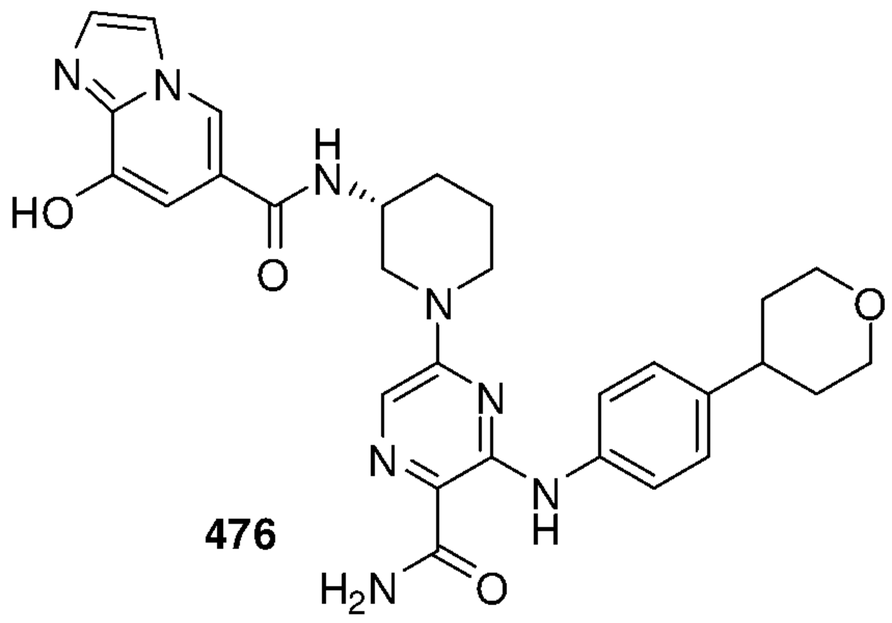
475 476

使(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯吡嗪-2-甲腈(**221**，鹽酸鹽，350 mg，1.28 mmol)溶解於10 mL DMF中。向其中添加咪唑并[1,2-a]吡啶-

6-甲酸(310 mg，1.92 mmol)、DIEA (890 μL，5.12 mmol)且接著添加PyBOP (1.00 g，1.92 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時，用100 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，濃縮，且使用DCM中0至7% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-N-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺(**473**)。將化合物**473** (75 mg，0.20 mmol)與4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯胺(106 mg，0.60 mmol)、細粉碳酸銫(326 mg，1.00 mmol)、乙酸鈀(22 mg，0.10 mmol)、BINAP (62 mg，0.10 mmol)混合於15 mL二噁烷中。混合物用氮氣流脫氣3分鐘，且在氮氣氛圍中在115℃下攪拌1小時。其冷卻至室溫，用50 mL EtOAc稀釋，攪拌且過濾。濾液濃縮且使用DCM中0至11% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-N-(1-(5-氰基-6-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺(**474**)。其溶解於10 mL MeOH及3 mL DMSO中。向其中添加一個NaOH固體珠粒(約100 mg)及1 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用5 mL MeCN淬滅，攪拌，濃縮，用0.3 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-N-(1-(5-胺甲醯基-6-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺(**475**) (24 mg)，以及副產物呈鹽酸鹽形式之(R)-N-(1-(5-胺甲醯基-6-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-5-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺(**476**) (15 mg)。關於化合物**475**，LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 541.3。UV: λ= 304, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 9.26 (1H, s), 8.30 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.99

(1H, d, J=9.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.11 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.41 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.92 (2H, m), 3.44 (4H, m), 2.66 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.62 (3H, m), 1.56 (1H, m) ppm。

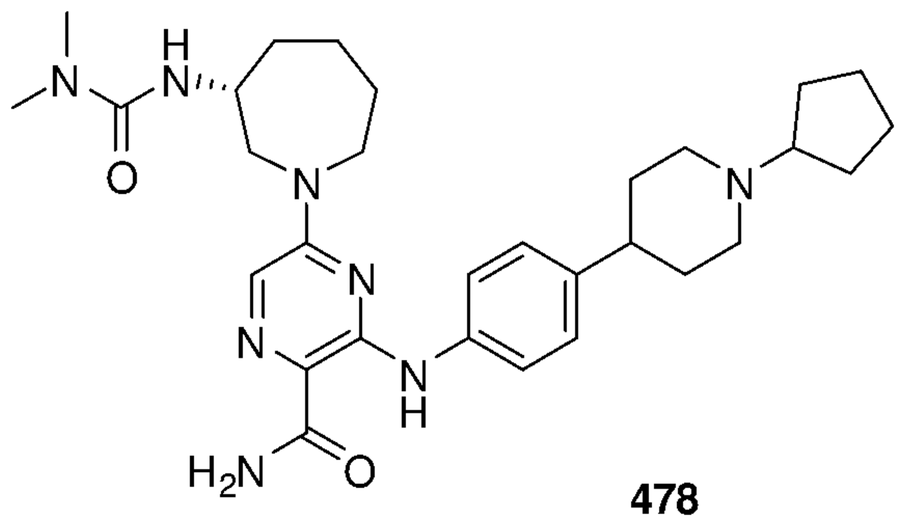
實例326：合成(R)-N-(1-(5-胺甲醯基-6-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-5-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺



476

在製備(R)-N-(1-(5-氰基-6-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺(**474**)期間的最終步驟中發現標題化合物(R)-N-(1-(5-胺甲醯基-6-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-5-羥基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺(**476**)且作為副產物分離。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 557.3。UV: λ= 309, 358, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.83 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.60 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.49 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.58 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.21 (1H, m), 4.17 (1H, m), 3.95 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.49 (2H, m), 2.66 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.83-1.60 (6H, m) ppm。

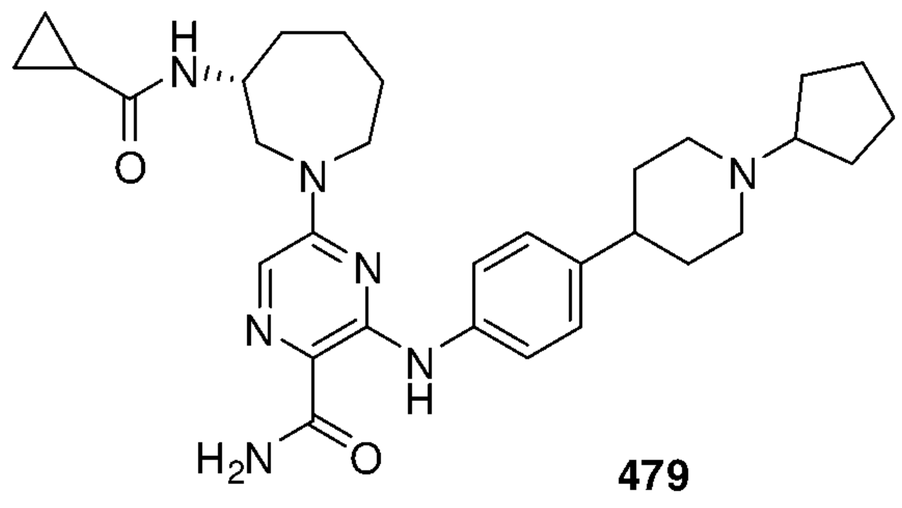
實例327：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)氮雜環庚烷-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



478

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)氮雜環庚烷-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**478**)係藉由針對實例286及實例287所示之相同合成流程，使用(R)-3-Boc-胺基氮雜環庚烷來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 549.8。UV: λ= 267, 278, 306, 336, 373 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.70-7.63 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.02 (2H, m), 3.71 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.57-3.53 (2H, m), 3.15-3.11 (2H, m), 2.88-2.78 (9H, m), 2.23 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.05-1.93 (4H, m), 1.89-1.59 (9H, m), 1.43 (1H, m) ppm。

實例328：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(環丙烷甲醯胺基)氮雜環庚烷-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

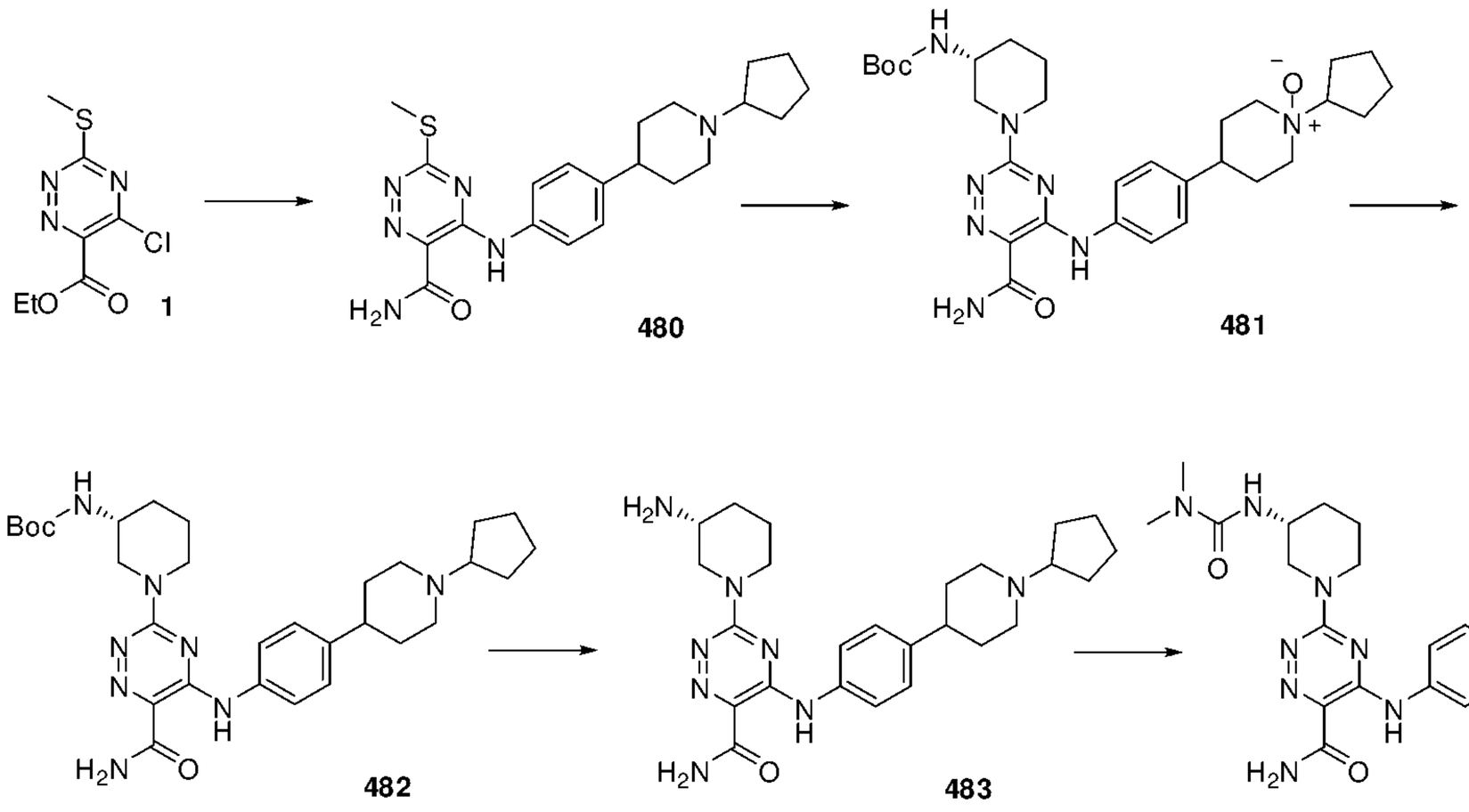


479

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(環丙烷甲醯胺基)氮雜環庚烷-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**479**)係藉由針對實例286及實例288所示之相同合成流程，使用(R)-3-Boc-胺基氮雜環庚烷來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 546.9。

實例329：合成(R)-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(3,3-二甲

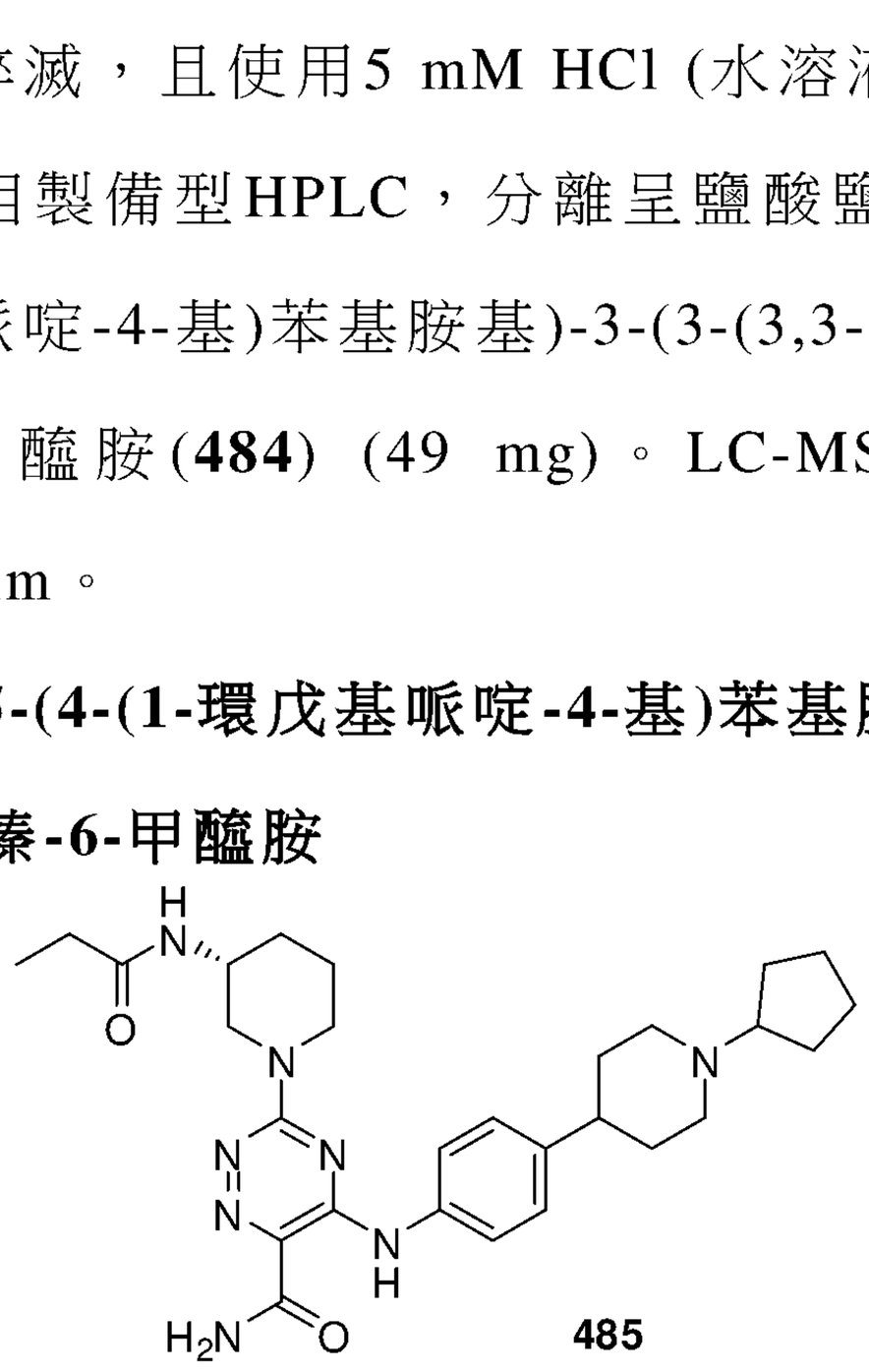
基脲基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



向含5-氯-3-(甲基硫基)-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(**1**) (120 mg，0.50 mmol)之乙腈(10 mL)添加4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯胺鹽酸鹽(**304**) (140 mg，0.50 mmol)且接著添加DIEA (180 μL，1.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著向混合物添加氨(7.0 N於甲醇中之溶液，15 mL)。混合物在10分鐘內變混濁且接著變成懸浮液。混合物攪拌2小時，真空濃縮至1/2體積，且固體藉由過濾分離。其用冷乙腈(10 mL×2)洗滌且接著用己烷(10 mL×3)洗滌。固體在真空烘箱中乾燥，得到高純度5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(甲基硫基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**480**) (170 mg，0.41 mmol，82%產率)。其溶解於10 mL NMP中。向其中添加無水mCPBA (77%濃度，320 mg，1.44 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。向混合物添加DIEA (720 μL，4.10 mmol)及(R)-(3-BOC-胺基)哌啶(**3**) (170 mg，0.82 mmol)。混合物在80℃下攪拌2小時。混合物冷卻至室溫，用30 mL水稀釋，用25 mL×5 EtOAc萃取。合併之有機萃取物相用鹽水洗滌，乾燥，濃縮且使用DCM中0至40% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-4-(4-(3-(3-

(第三丁氧基羰基胺基)哌啶-1-基)-6-胺甲醯基-1,2,4-三嗪-5-基胺基)苯基)-1-環戊基哌啶1-氧化物(**481**)。其溶解於10 mL無水MeCN及3 mL NMP中。向攪拌溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼烷(100 mg，0.39 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，用5 mL MeOH淬滅，攪拌30分鐘，濃縮且使用DCM中0至15% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-1-(6-胺甲醯基-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**482**) (160 mg，2步之產率69%)。在室溫下將其用20 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理1.5小時，得到(R)-3-(3-胺基哌啶-1-基)-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺鹽酸鹽(**483**)，產率定量。化合物**483** (88 mg，0.19 mmol)溶解於5 mL NMP中。向其中添加DIEA (330 μL，1.9 mmol)且接著添加二甲基胺甲醯氯(70 μL，0.76 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用0.5 mL TFA淬滅，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**484**) (49 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 536.3。UV: λ= 260 nm。

實例330：合成(R)-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-丙醯胺基哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺

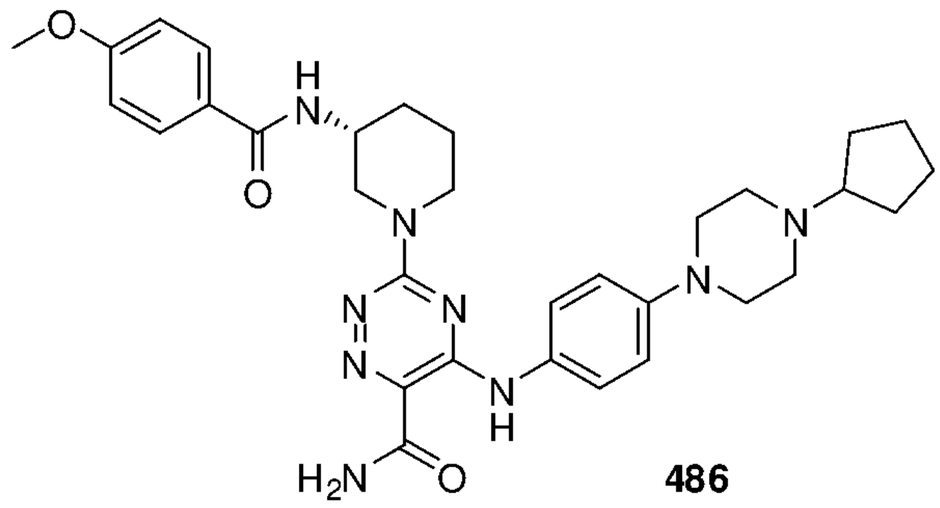


485

標題化合物(R)-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-丙醯胺

基哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**485**)係藉由針對實例329所示之相同合成流程，使用(R)-3-(3-胺基哌啶-1-基)-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺鹽酸鹽(**483**)及丙醯氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 521.4。UV: λ= 260 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.70 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.28 (1H, dd, J=13.0; 3.5 Hz), 3.99 (1H, m), 3.73 (2H, d, J=12.5 Hz), 3.59-3.54 (2H, m), 3.47-3.44 (2H, m), 3.17-3.13 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.25-2.14 (6H, m), 2.06-1.95 (4H, m), 1.88 (2H, m), 1.80-1.68 (6H ,m), 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz) ppm。

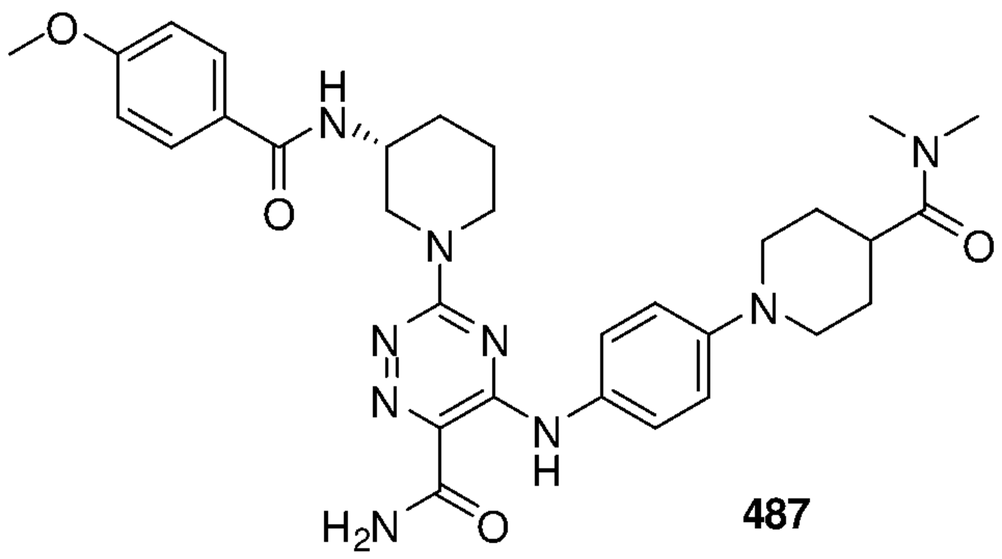
實例331：合成(R)-5-(4-(4-環戊基哌嗪-1-基)苯基胺基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



486

標題化合物(R)-5-(4-(4-環戊基哌嗪-1-基)苯基胺基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**486**)係藉由針對實例330所示之相同合成流程，使用4-甲氧基苯甲醯氯及4-(4-環戊基哌嗪-1-基)苯胺來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 600.2。UV: λ= 251 nm。

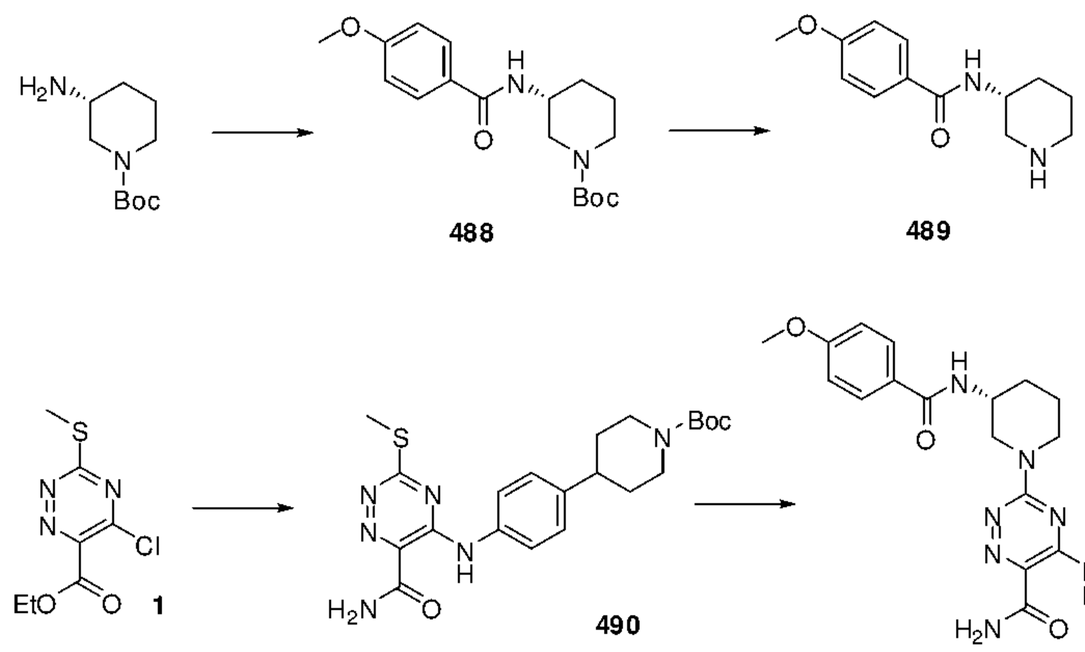
實例332：合成(R)-5-(4-(4-(二甲基胺甲醯基)哌啶-1-基)苯基胺基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



487

標題化合物(R)-5-(4-(4-(二甲基胺甲醯基)哌啶-1-基)苯基胺基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**487**)係藉由針對實例330所示之相同合成流程，使用1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲醯胺及4-甲氧基苯甲醯氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 602.2。UV: λ= 259 nm。

實例333：合成(R)-5-(4-(4-(二甲基胺甲醯基)哌啶-1-基)苯基胺基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



488 **489** **1** **490** **491** **492**

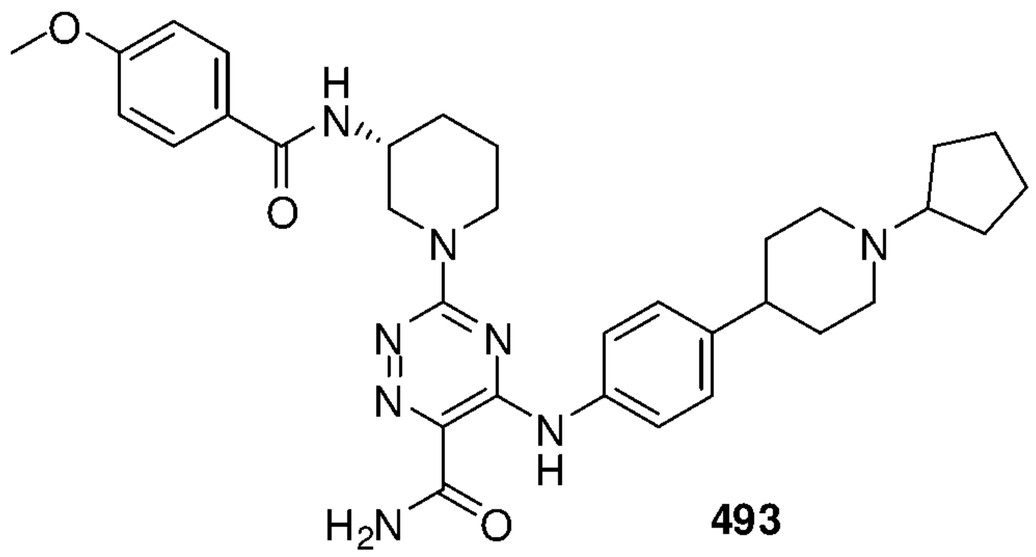
將(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.70 g，8.5 mmol)與對大茴香胺(1.42 g，9.35 mmol)混合於5 mL DMF及25 mL二噁烷中。混合物在室溫下攪拌，且向其中添加DIEA (2.07 mL，11.9 mmol)且接著添加PyBOP (4.86 g，9.35 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用150 mL EtOAc稀釋，用60 mL×3水洗滌，乾燥，濃縮，使用DCM中0至20% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**488**)，產率定量。在室溫下將化合物**488**

(1.86 g，5.56 mmol)用30 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理15分鐘，得到呈白色固體狀之(R)-4-甲氧基-N-(哌啶-3-基)苯甲醯胺鹽酸鹽(**489**)，產率定量。

向含5-氯-3-(甲基硫基)-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(**1**) (1.20 g，5.15 mmol)之乙腈(40 mL)添加4-(4-胺基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.14 g，7.73 mmol)且接著添加DIEA (1350 μL，7.73 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。接著向混合物添加氨(7.0 N於甲醇中之溶液，30 mL)。混合物在10分鐘內變混濁且接著變成懸浮液。混合物攪拌8小時，且固體藉由過濾分離。其用冷乙腈(10 mL×2)洗滌且接著用己烷(10 mL×3)洗滌。固體在真空烘箱中乾燥，得到高純度4-(4-(6-胺甲醯基-3-(甲基硫基)-1,2,4-三嗪-5-基胺基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**490**) (1.82 g，79%產率)。化合物**490** (600 mg，1.35 mmol)溶解於20 mL NMP中。向其中添加無水mCPBA (77%濃度，840 mg，3.38 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。向混合物添加DIEA (2.10 mL，12.1 mmol)及(R)-4-甲氧基-N-(哌啶-3-基)苯甲醯胺鹽酸鹽(**489**) (550 mg，2.03 mmol)。混合物在70℃下攪拌30分鐘。混合物冷卻至室溫，用200 mL氯仿稀釋，用1N NaOH (水溶液)(2次)及水洗滌，乾燥，真空濃縮至乾，為粗(R)-4-(4-(6-胺甲醯基-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-5-基胺基)苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(**491**) (740 mg，87%)。在室溫下將其用35 mL市售4N HCl之二噁烷溶液處理45分鐘。混合物真空濃縮至乾，得到粗(R)-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**492**)。少量粗**492**使用逆相製備型HPLC純化，呈鹽酸鹽形式分離。LC-MS

(ESI): *m/z* (M+1) 531.1。UV: λ= 255 nm。

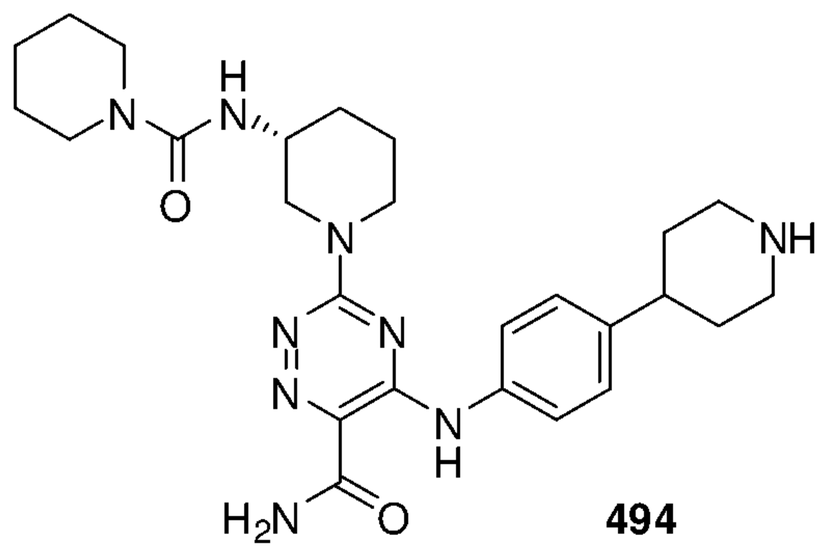
實例334：合成(R)-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



493

標題化合物(R)-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**493**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用(R)-3-(3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**492**)來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 599.2。UV: λ= 257 nm。

實例335：合成(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺

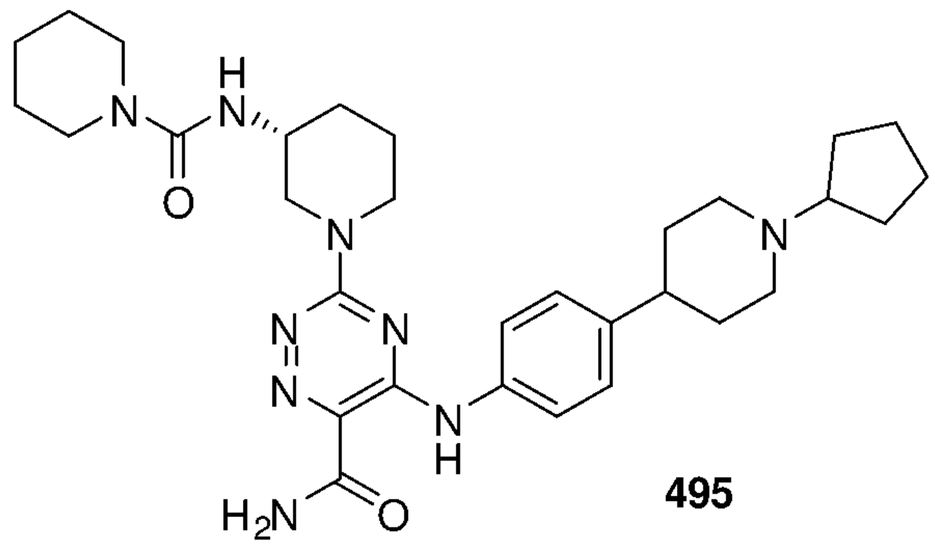


494

標題化合物(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**494**)係藉由針對實例333所示之相同合成流程，使用哌啶-1-羰基氯置換對大茴香酸/PyBOP來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 508.2。UV: λ= 261 nm。

實例336：合成(R)-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-

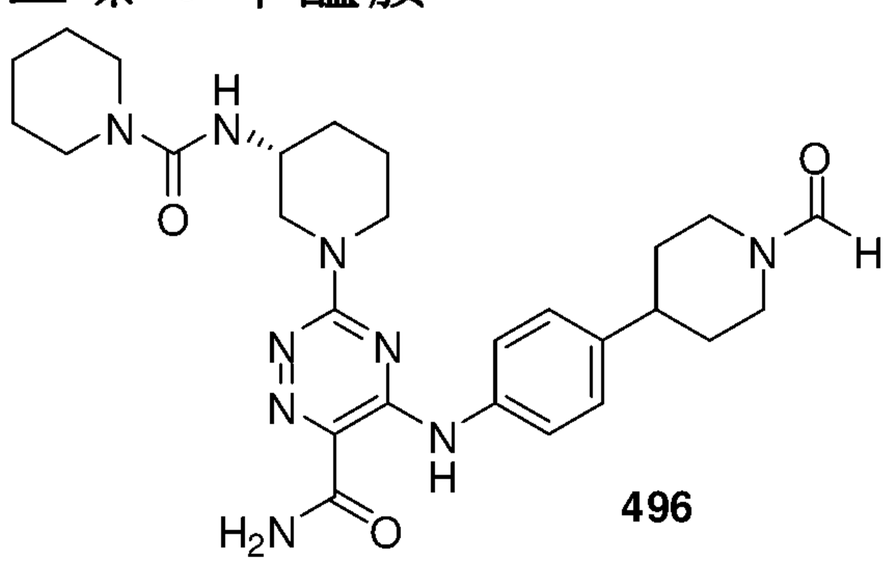
甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



495

標題化合物(R)-5-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**493**)係藉由針對實例256所示之相同合成流程，使用(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**494**)來製備。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 576.3。UV: λ= 265, 323, 337 nm。

實例337: (R)-5-(4-(1-甲醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺

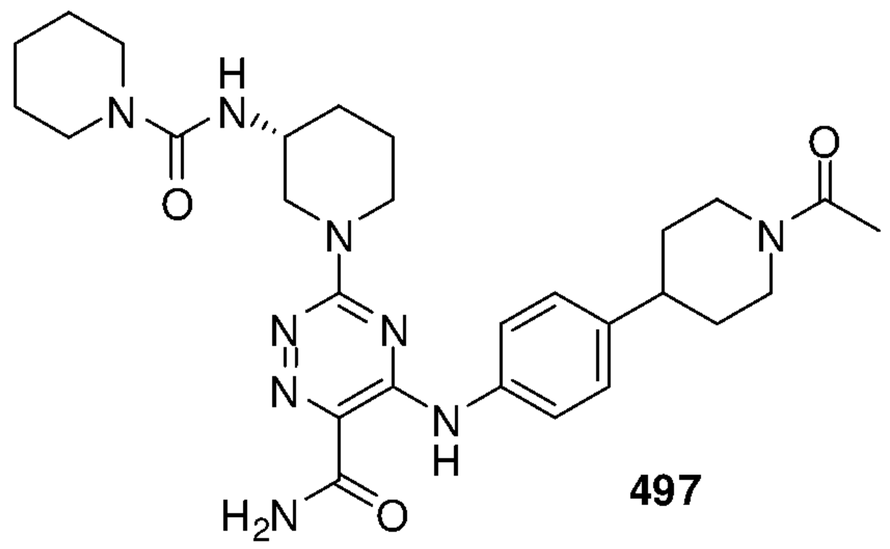


496

使(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺鹽酸鹽(**494**) (60 mg，0.11 mmol)溶解於3 mL DMF中。向其中添加甲酸(25 mg，0.55 mmol)、DIEA (200 μL，1.10 mmol)且接著添加PyBOP (115 mg，0.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用0.3 mL TFA淬滅，且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-5-(4-(1-甲醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**496**) (37 mg)。

LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 536.2。UV: λ= 261, 329, 337 nm。

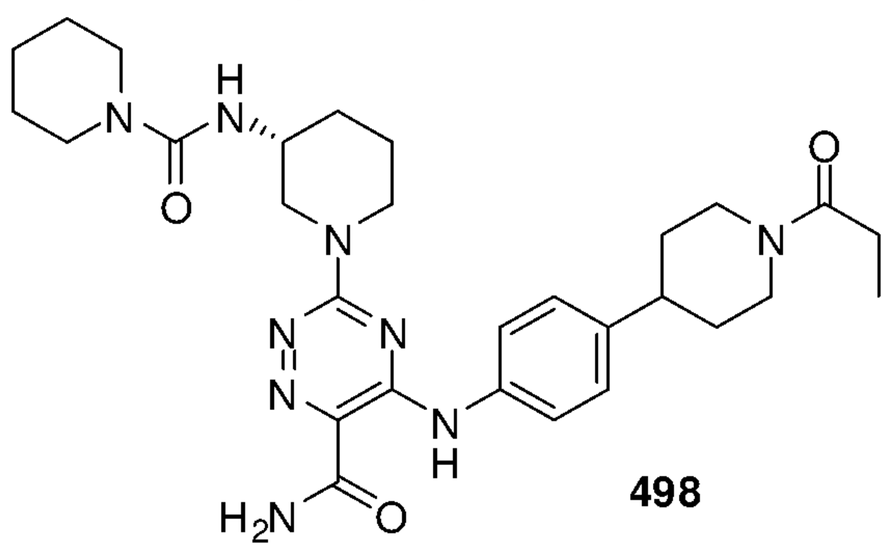
實例338: (R)-5-(4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



497

使(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺鹽酸鹽(**494**) (70 mg，0.13 mmol)溶解於4 mL DMF中。向其中添加DIEA (230 μL，1.30 mmol)且接著添加乙酸酐(37 μL，0.39 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用0.3 mL TFA淬滅，且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-5-(4-(1-乙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**497**) (47 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 550.3。UV: λ= 261, 329, 337 nm。

實例339：(R)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺

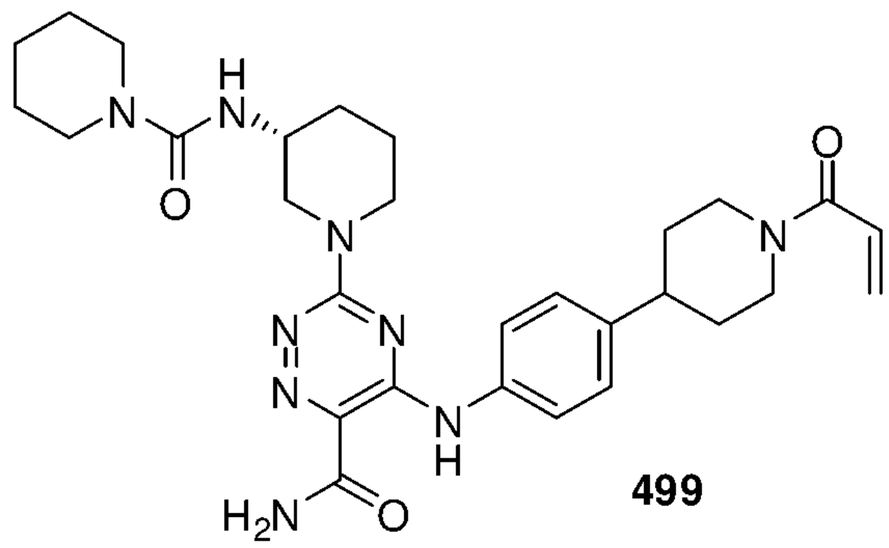


498

使(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺鹽酸鹽(**494**) (70 mg，0.13 mmol)溶解於4 mL

DMF中。向其中添加DIEA (230 μL，1.30 mmol)且接著添加丙醯氯(36 μL，0.39 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用0.3 mL TFA淬滅，且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**498**) (45 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 564.3。UV: λ= 263, 329, 338 nm。

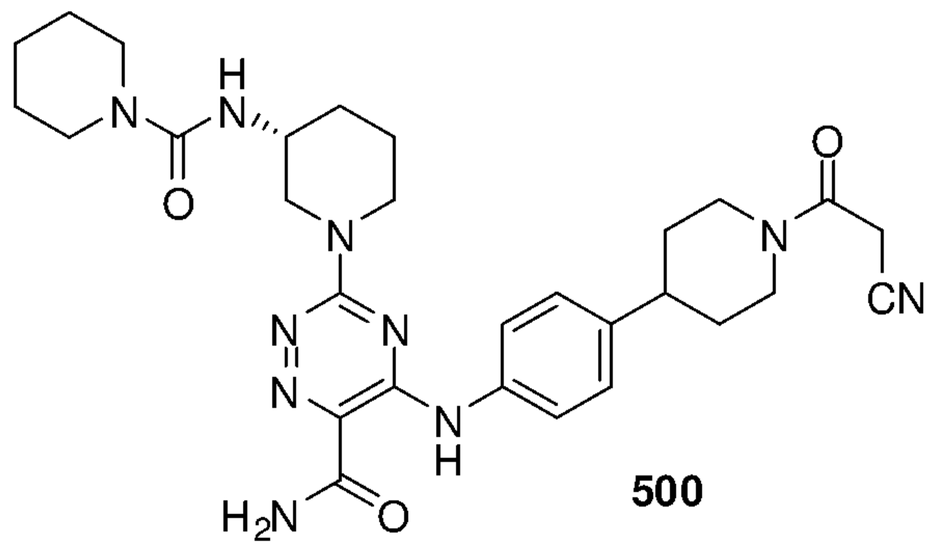
實例340：(R)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



499

使(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺鹽酸鹽(**494**) (60 mg，0.11 mmol)溶解於3 mL DMF中。向其中添加DIEA (190 μL，1.10 mmol)且接著添加丙烯醯氯(30 mg，0.33 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘，用0.3 mL TFA淬滅，且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-丙醯基哌啶-4-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**499**) (35 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 562.3。UV: λ= 258, 329, 337 nm。

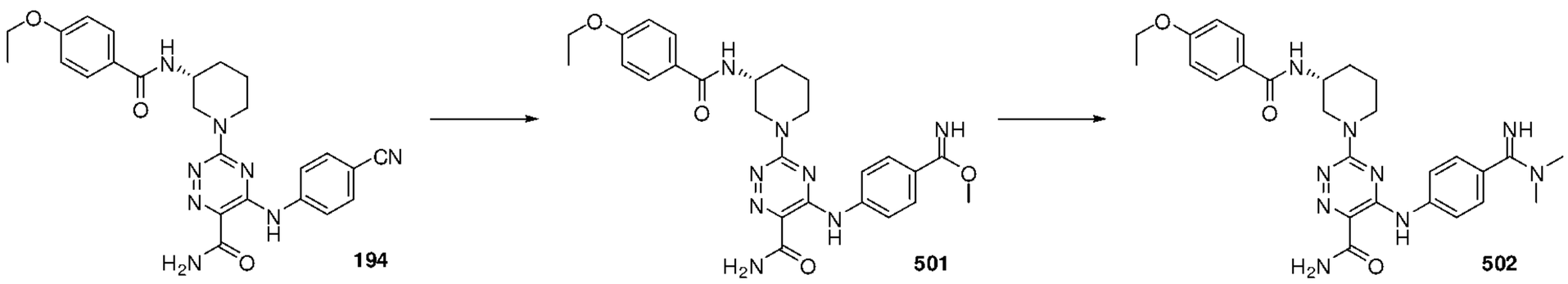
實例341：(R)-5-(4-(1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



500

使(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺鹽酸鹽(**494**) (75 mg，0.14 mmol)溶解於4 mL DMF中。向其中添加2-氰基乙酸(36 mg，0.42 mmol)、DIEA (250 μL，1.40 mmol)且接著添加PyBOP (150 mg，0.28 mmol)。將混合物在室溫下攪拌45分鐘，用0.3 mL TFA淬滅，且直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-5-(4-(1-(2-氰基乙醯基)哌啶-4-基)苯基胺基)-3-(3-(哌啶-1-甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**500**) (76 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 575.3。UV: λ= 262, 329, 337 nm。

實例342：(R)-5-(4-(N,N-二甲基甲脒基)苯基胺基)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺

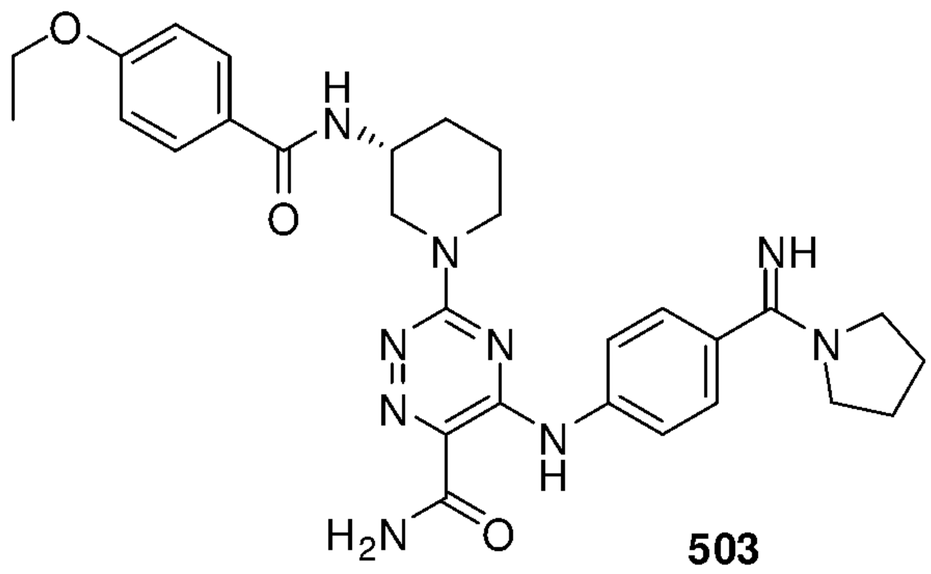


194　　501　　502

使(R)-5-(4-氰基苯基胺基)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**194**) (90 mg，0.18 mmol)溶解於25 mL無水MeOH中。其在冰浴中冷卻，且接著使用長針自氣閥瓶饋入HCl氣體以將氣體鼓泡至溶液底部直至達至飽和。所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且放回至冰浴以重複饋入HCl氣體直至飽和。所得混合物再攪拌隔夜，且真空濃縮至乾，得到粗(R)-4-(6-胺甲醯基-3-(3-(4-乙氧基苯

甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-5-基胺基)苯甲亞胺酸甲酯(**501**)。其溶解於15 mL無水MeOH中。向其中添加二甲胺(2M THF溶液，1.0 mL)。混合物送至60℃浴且攪拌1小時。其冷卻至室溫，真空濃縮，用0.3 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及接著MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物(R)-5-(4-(N,N-二甲基甲脒基)苯基胺基)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**502**) (59 mg)。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 532.2。UV: λ= 267 nm。

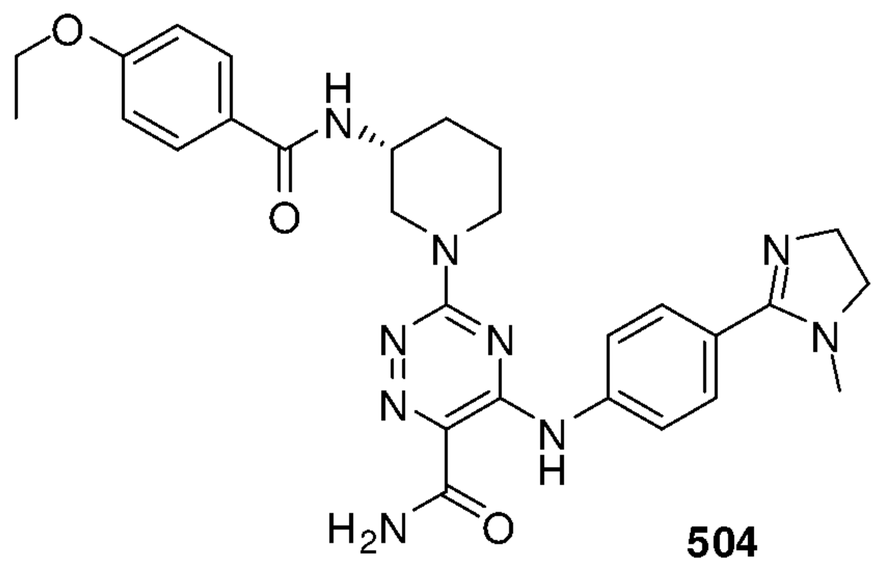
實例343：合成(R)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(亞胺基(吡咯啶-1-基)甲基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



503

標題化合物(R)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(亞胺基(吡咯啶-1-基)甲基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**503**)係藉由針對實例342所示之相同合成流程，使用吡咯啶來製備。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 558.2。UV: λ= 268 nm。

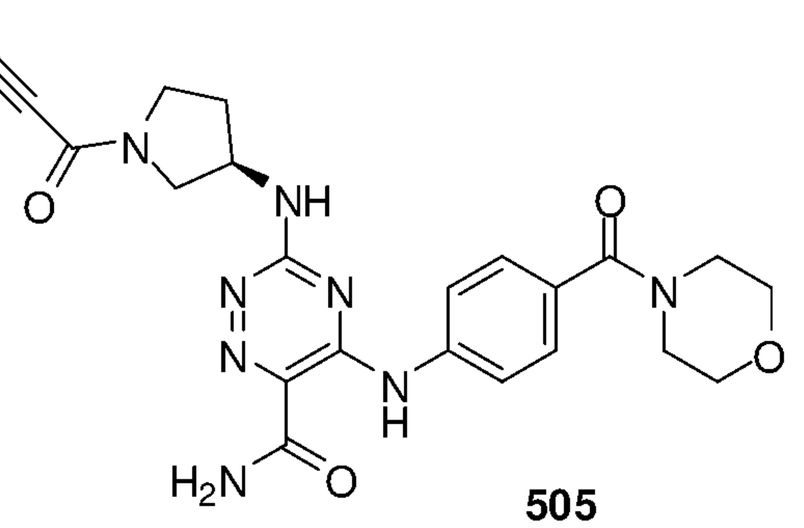
實例344：合成(R)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-甲基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺



504

標題化合物(R)-3-(3-(4-乙氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-甲基-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**504**)係藉由針對實例342所示之相同合成流程，使用N-甲基乙二胺來製備。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 532.2。UV: λ= 267 nm。

實例345：(R)-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺

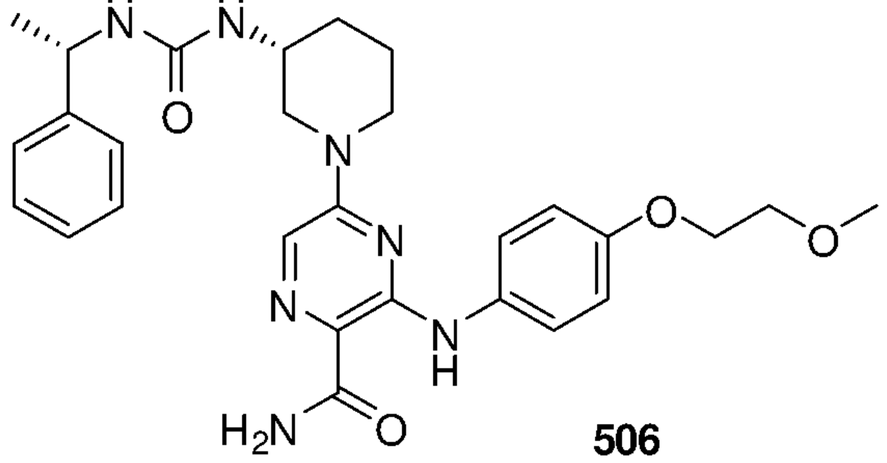


505

向(R)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-3-(吡咯啶-3-基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**83**) (90 mg，0.22 mmol)於NMP (4 mL)中之溶液添加2-丁炔酸(55 mg，0.66 mmol)、DIEA (380 μL，2.2 mmol)且接著添加PyBOP (230 mg，0.44 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，用TFA (0.6 mL)淬滅，用2 mL水稀釋，且使用含0.1%甲酸之水及純MeCN，進行逆相製備型HPLC，分離呈甲酸鹽形式之標題化合物(R)-3-(1-丁-2-炔醯基吡咯啶-3-基胺基)-5-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基胺基)-1,2,4-三嗪-6-甲醯胺(**505**)。LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1) 479.1。UV: λ= 280 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.87 (2H, m), 7.47 (2H, m), 4.56 (1H, m), 4.07 (1H,

m), 3.88-3.77 (2H, m), 3.75-3.44 (9H, m), 2.37 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.05 (3H, s) ppm。

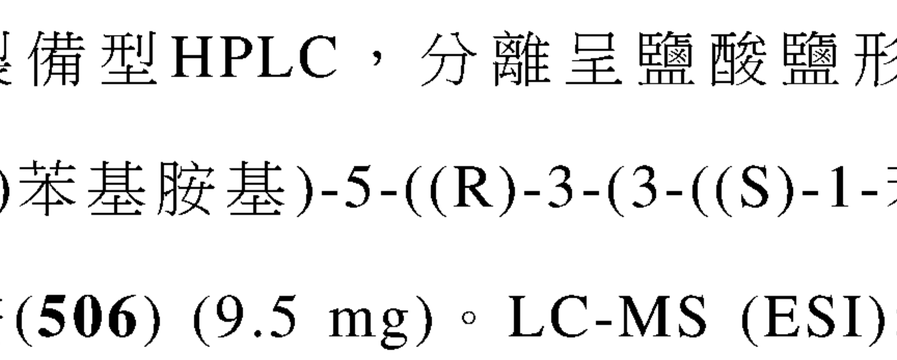
實例346：合成3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)-5-((R)-3-(3-((S)-1-苯基乙基)脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



506

密封管中向(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**235**) (14 mg，0.03 mmol)於1 mL NMP中之溶液添加(S)-(-)-1-苯基乙基胺(50 μL)。混合物在100℃浴中攪拌隔夜。其用0.5 mL TFA酸化，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN，進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之標題化合物3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)-5-((R)-3-(3-((S)-1-苯基乙基)脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**506**) (9.5 mg)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 534.2。UV: λ= 268, 276, 304, 339, 375 nm。

實例347：合成3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)-5-((R)-3-(3-((R)-1-苯基乙基)脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

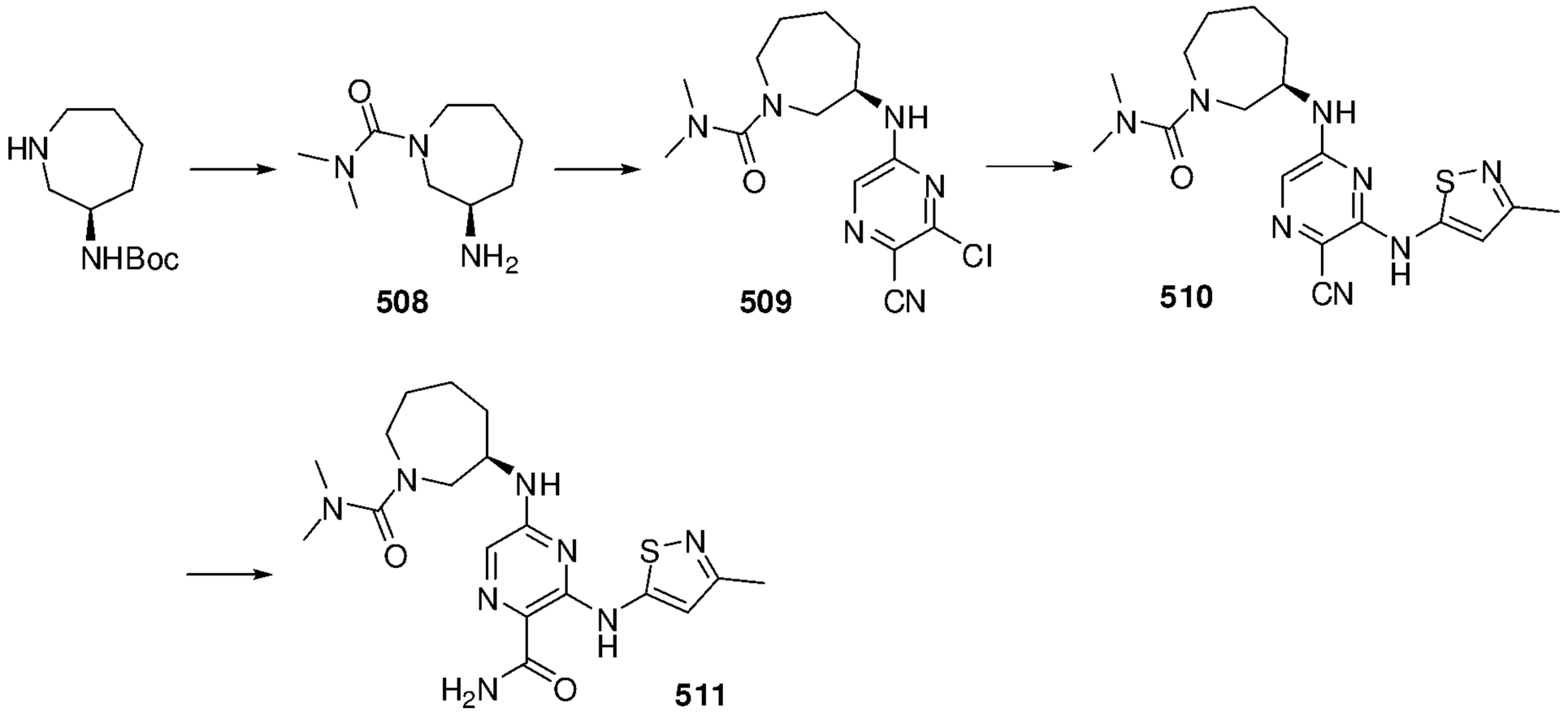


507

標題化合物3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基胺基)-5-((R)-3-(3-((R)-1-苯基乙基)脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**507**)係藉由針對實例346所

示之相同合成流程，使用(R)-(+)-1-苯基乙基胺來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 534.3。UV: λ= 268, 276, 304, 338, 373 nm。

實例348：合成(R)-3-(5-胺甲醯基-6-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡嗪-2-基胺基)-N,N-二甲基氮雜環庚烷-1-甲醯胺



使(R)-第三丁基-氮雜環庚烷-3-基胺基甲酸酯(250 mg，1.17 mmol)溶解於DMF (0.5 mL)及DIEA (0.41 mL，2.3 mmol)中。接著添加二甲基胺甲醯氯(0.16 mL，1.8 mmol)且將反應物在室溫下攪拌1小時。添加另一等分試樣之二甲基胺甲醯氯(0.16 mL，1.8 mmol)、DIEA (0.41 mL，2.3 mmol)及DMF (0.5 mL)且反應物攪拌6小時。溶液用水(1 mL)稀釋且溶劑在減壓下移除。殘餘物溶解於EtOAc與H_2O之混合物中且水層用EtOAc (2次)萃取。有機萃取物合併，用鹽水洗滌，乾燥，且濃縮。粗物質(300 mg)溶解於HCl/二噁烷(4 M，2 mL)中且在室溫下攪拌1小時。反應期間形成之固體藉由過濾移除，懸浮於EtOAc中，且用1 M NaOH (水溶液)洗滌。接著水溶液用EtOAc (3次)萃取且合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥，且濃縮，得到(R)-3-胺基-N,N-二甲基氮雜環庚烷-1-甲醯胺(**508**) (約200 mg粗物質)。

使(R)-3-胺基-N,N-二甲基氮雜環庚烷-1-甲醯胺(**508**) (約200 mg

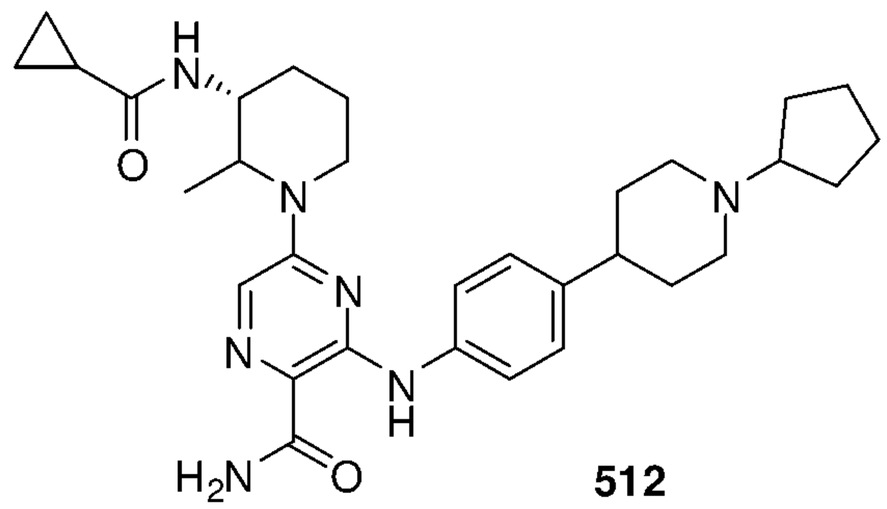
粗物質)溶解於THF (7 mL)中，且添加DIEA (0.30 mL，1.7 mmol)，接著添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(100 mg，0.57 mmol)。將反應物在室溫下攪拌12小時。溶劑在減壓下移除，且殘餘物藉由二氧化矽管柱層析(MeOH、DCM)來純化，得到(R)-3-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基胺基)-N,N-二甲基氮雜環庚烷-1-甲醯胺(**509**) (53 mg，0.16 mmol，3步產率14%)。

(R)-3-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基胺基)-N,N-二甲基氮雜環庚烷-1-甲醯胺(**509**) (53 mg，0.16 mmol)與3-甲基異噻唑-5-胺鹽酸鹽(45 mg，0.39 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (14 mg，0.062 mmol)、BINAP (36 mg，0.058 mmol)及Cs_2CO_3 (196 mg，0.601 mmol)組合。固體懸浮於二噁烷(10 mL，藉由噴氮氣脫氣10分鐘)中且所得懸浮液在115℃下攪拌4小時。反應混合物冷卻至室溫，過濾，且藉由製備型TLC (EtOAc/DCM)純化，得到(R)-3-(5-氰基-6-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡嗪-2-基胺基)-N,N-二甲基氮雜環庚烷-1-甲醯胺(**510**) (20 mg，0.050 mmol，31%產率)。

使(R)-3-(5-氰基-6-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡嗪-2-基胺基)-N,N-二甲基氮雜環庚烷-1-甲醯胺(**510**) (20 mg，0.050 mmol)溶解於5 mL TFA中，且溶液加熱至80℃。逐滴添加濃H_2SO_4 (7滴)，且反應物攪拌30分鐘。逐滴添加額外H_2SO_4 (15滴)且攪拌反應物30分鐘。反應物冷卻至室溫，且用2 mL水及2 mL甲醇稀釋。接著使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，混合物直接進行逆相製備型HPLC，且凍乾，得到(R)-3-(5-胺甲醯基-6-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡嗪-2-基胺基)-N,N-二甲基氮雜環庚烷-1-甲醯胺(**511**) (16 mg，0.038 mmol，76%

產率)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 419.6。質子NMR (DMSO-d_6): δ 12.27 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.48-7.44 (2H, m), 6.85 (1H, s), 4.46 (1H, m), 3.35 (4H, m), 2.70 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.02 (1H, m), 1.79 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.57 (2H, m) ppm。

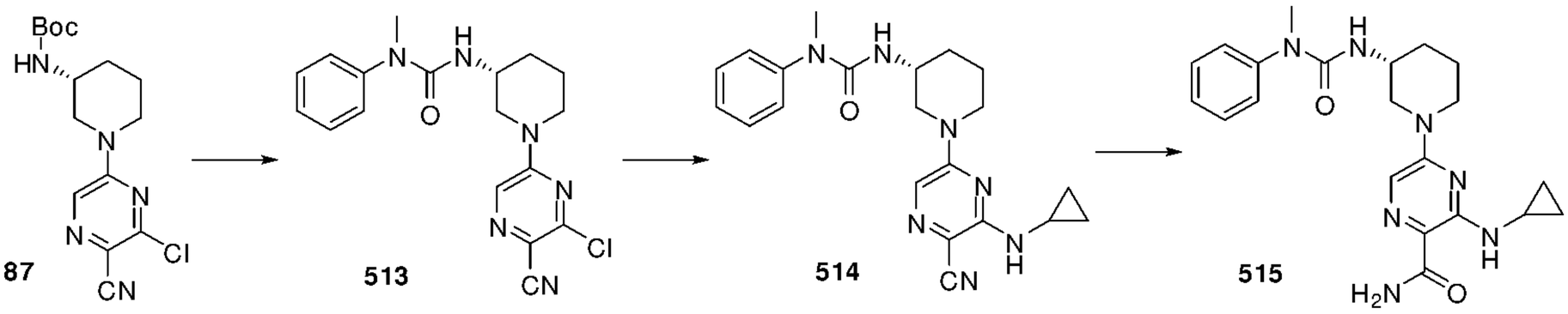
實例349：合成(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(環丙烷甲醯胺基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺



512

標題化合物(R)-3-(4-(1-環戊基哌啶-4-基)苯基胺基)-5-(3-(環丙烷甲醯胺基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**512**)係藉由針對實例234所示之相同合成流程，使用(R)-2-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**307**)及環丙烷羰基氯來製備。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 546.8。UV: λ= 268, 277, 306, 335, 372 nm。

實例350：合成(R)-3-(環丙基胺基)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

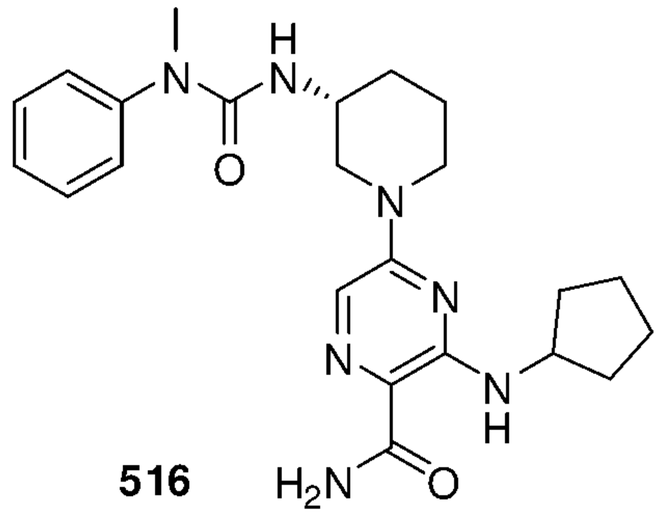


將(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**87**，400 mg，1.20 mmol)用10 mL 4N HCl之二噁烷溶液處理2小時。混合物真空濃縮至乾。其溶解於3 mL DMF/15 mL二噁烷中。向其中添加DIEA (2.09 mL，12 mmol)且接著添加N-甲基-N-苯基胺甲醯氯

(610 mg，3.6 mmol)。混合物攪拌3小時，用100 mL EtOAc稀釋，用水洗滌3次，乾燥，濃縮且使用DCM中0至4% MeOH，經受急驟管柱，分離(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基-1-苯基脲(**513**，530 mg)，產率定量。

在密封管中使(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基-1-苯基脲(**513**，100 mg)溶解於4 mL DMSO中。向其中添加環丙基胺(210 μL，3 mmol)且混合物在70℃浴中攪拌16小時。其用60 mL EtOAc稀釋，用水洗滌2次，真空濃縮，得到粗(R)-3-(1-(5-氰基-6-(環丙基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基-1-苯基脲(**514**)。其溶解於4 mL MeOH及2 mL DMSO中。向其中添加一個NaOH固體球粒(約50-100 mg)且接著添加0.5 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌45分鐘，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，旋轉蒸發濃縮。將殘餘物用0.3 mL TFA處理，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-3-(環丙基胺基)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺(**515**) (74 mg，67%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 410.3。UV: λ=283, 317, 369 nm。

實例351：合成(R)-3-(環戊基胺基)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

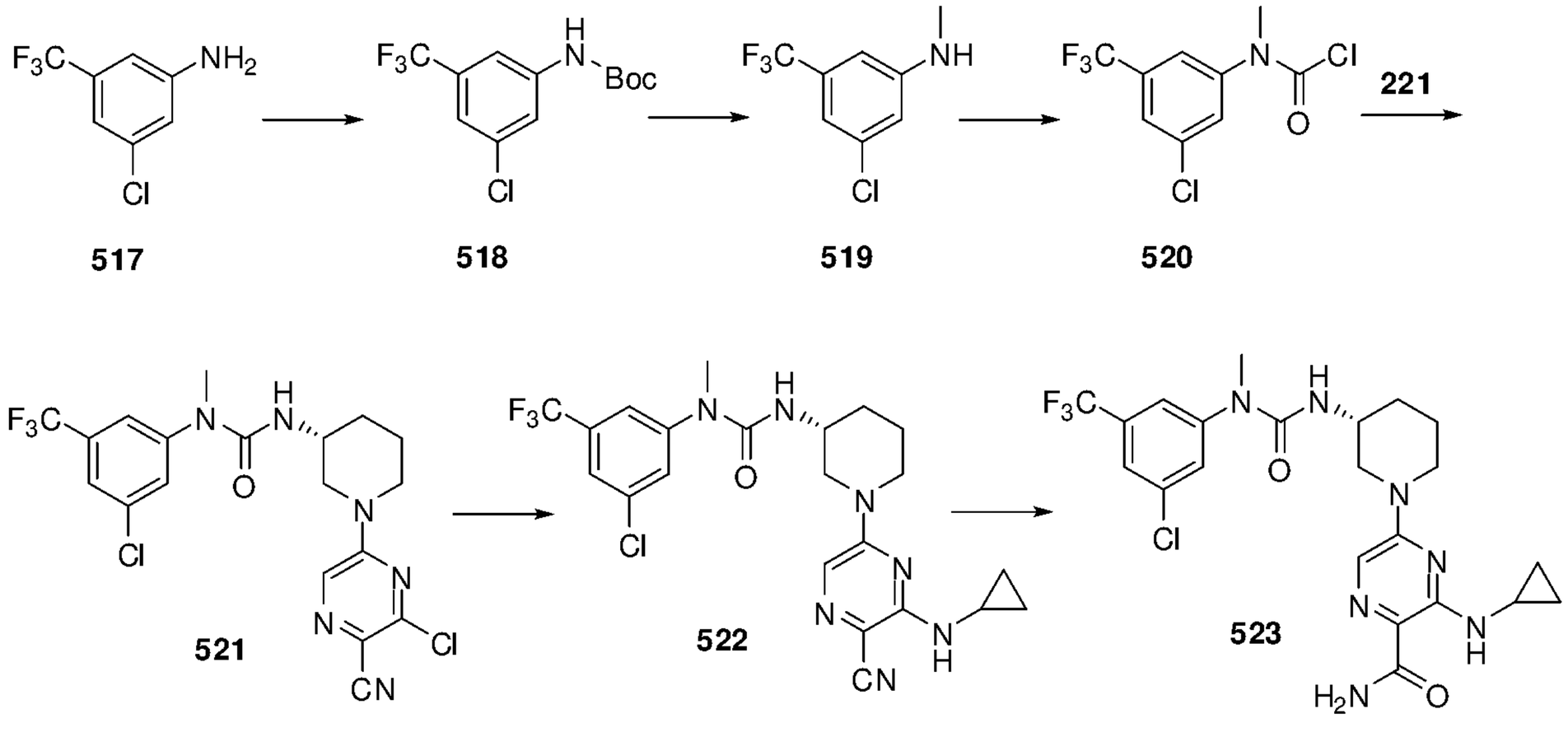


516

標題化合物(R)-3-(環戊基胺基)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-

基)吡嗪-2-甲醯胺(**516**)係藉由針對實例350所示之相同合成流程，使用環戊基胺來製備。使用逆相製備型HPLC，其呈鹽酸鹽形式分離。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 438.3。UV: λ=283, 319, 372 nm。

實例352：合成(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(環丙基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



使3-氯-5-三氟甲基苯胺(**517**，3.66 g，18. 7 mmol)溶解於70 mL THF中且在冰浴中攪拌。向其中添加Boc_2O (4.48 g，20.6 mmol)及DMAP (2.51 g，20.6 mmol)。混合物攪拌隔夜，且真空濃縮。殘餘物溶於200 mL EtOAc中，用水洗滌3次，乾燥，旋轉蒸發，且使用DCM中1% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，得到呈白色固體狀之3-氯-5-(三氟甲基)苯基胺基甲酸第三丁酯(**518**，3.37 g，61%)。其溶解於100 mL無水THF中且在室溫下用NaH (60%於礦物油中，910 mg，22.8 mmol)處理15分鐘且接著添加碘甲烷(1.42 mL，22.8 mmol)。混合物攪拌隔夜，濃縮，溶於200 mL EtOAc中，用水洗滌2次，乾燥，濃縮，且使用DCM中0至5% EtOAc，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈油狀之甲基化產物。在室溫下將其用1:1 TFA/DCM (10 mL/10 mL)處理3小時，真空濃縮，溶於200 mL EtAOc及50 mL 1N NaOH中。有機相分

離，用水洗滌，乾燥，使用DCM中1% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離呈油狀之3-氯-N-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(**519**，1.76 g，53%)。

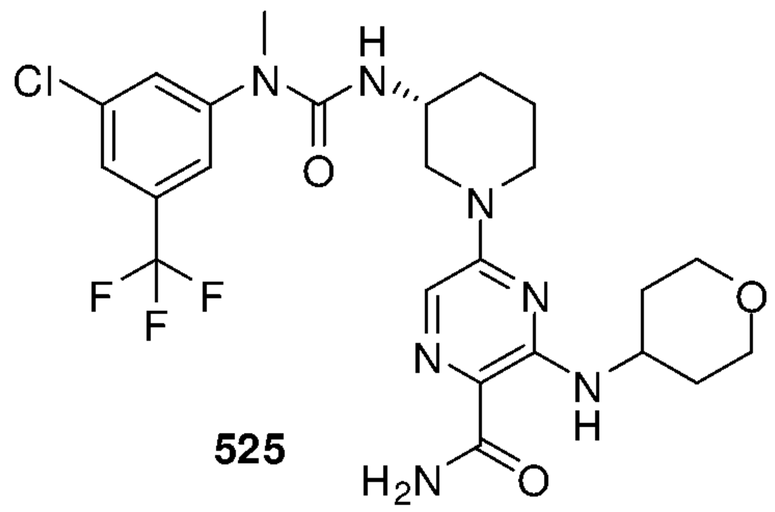
使3-氯-N-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(**519**，1.24 g，5.9 mmol)溶解於15 mL無水甲苯中。向其中添加Et_3N (1.1 mL，7.9 mmol)，且混合物在冰浴中攪拌。向其中逐滴添加三光氣(2.46 g，8.3 mmol)於7.5 mL無水甲苯中之預製溶液。接著混合物在冰浴中攪拌3小時。接著EtOAc (120 mL)及水(50 mL)傾倒至混合物，且有機相分離。其用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)溶液洗滌，乾燥，真空濃縮，得到呈油狀之粗3-氯-5-(三氟甲基)苯基(甲基)胺甲醯氯(**520**)。

在室溫下將(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(**87**，950 mg，2.8 mmol)用2:1 DCM/TFA (20 mL/10 mL)處理20分鐘。混合物真空濃縮至乾，為粗(R)-5-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯吡嗪-2-甲腈(**221**，TFA鹽)。其溶解於18 mL DMF中。向其中添加DIEA (3.9 mL，22.4 mmol)且接著添加所製備之粗**520** (估計為5.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時，用120 mL EtOAc稀釋，用水及飽和$NaHCO_3$ (水溶液)溶液洗滌，乾燥，濃縮且使用DCM中0至3.5% MeOH，經受二氧化矽急驟管柱，分離(R)-1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基脲(**521**)，產率定量。

在密封管中使(R)-1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基脲(**521**，50 mg，0.10 mmol)溶解於2 mL NMP中。向其中添加環丙基胺(210 μL，3.0 mmol)，且混合物在70℃浴中攪拌隔夜。其用50 mL EtOAc稀釋，用飽和NH_4Cl (水溶液)溶液

及水(2次)洗滌，真空濃縮，得到粗(R)-1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(1-(5-氰基-6-(環丙基胺基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基脲(**522**)。其溶解於10 mL MeOH及2 mL DMSO中。向其中添加一個NaOH固體球粒(約50-100 mg)且接著添加0.5 mL 30% H_2O_2。將混合物在室溫下攪拌1小時，用10 mL MeCN稀釋，攪拌5分鐘，旋轉蒸發濃縮。殘餘物用0.3 mL TFA處理，且使用5 mM HCl (水溶液)及純MeCN作為移動相，直接進行逆相製備型HPLC，分離呈鹽酸鹽形式之(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(環丙基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**523**) (32 mg，62%產率)。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 512.2 (氯基圖案)。UV: λ=282, 318, 369 nm。質子NMR (CD_3OD): δ 7.53 (1H, m), 7.51 (1H, broad s), 7.48 (1H, broad s), 7.46 (1H, s), 3.98 (1H, dd, J=13.5; 3.5 Hz), 3.90 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.25 (3H, s), 2.71 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.62 (1H, m), 0.76 (2H, m), 0.45 (2H, m) ppm。

實例353：合成(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺



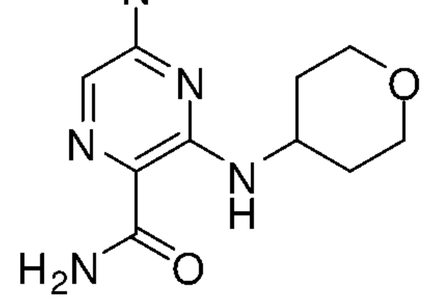
525

標題化合物(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**525**)係藉由針對實例352所示之相同合成流程，使用四氫-2H-哌喃-4-胺來製備。使用逆

相製備型HPLC，其呈鹽酸鹽形式分離。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 556.2 (氯基圖案)。UV: λ=281, 317, 369 nm。

實例354：合成(R)-5-(3-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)脲基)哌啶-1-基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺

526



在製備(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**525**)之最後步驟期間發現標題化合物(R)-5-(3-(3-(四氫-2H-哌喃-4-基)脲基)哌啶-1-基)-3-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)吡嗪-2-甲醯胺(**526**)且作為主要副產物分離。使用逆相製備型HPLC，其呈鹽酸鹽形式分離。LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 448.3。UV: λ=281, 317, 369 nm。

實例355a：Btk活體外抑制活性(方法A)

在如下所述之細胞激酶分析與BCR誘發之鈣通量的細胞功能性分析中確定本文所揭示之化合物之Btk IC_{50}。

使用時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)方法測定Btk激酶活性。量測係使用96孔分析盤，在50 μL反應體積中進行。激酶、抑制劑、ATP（在激酶之 K_m 下）及1 μM肽受質(生物素-AVLESEEELYSSARQ-NH_2)在由20 mM Tris、50 mM NaCl、$MgCl_2$ (5-25 mM，視激酶而定)、$MnCl_2$ (0-10 mM)、1 mM DTT、0.1 mM EDTA、0.01%牛血清白蛋白、0.005% Tween-20及10% DMSO構成之反應緩衝液(pH 7.4)中培育一小時。反應藉由添加含1.2當量EDTA (相

對於二價陽離子)之25 μL 1x蘭斯緩衝液(Lance buffer) (Perkin-Elmer)來淬滅。含抗生蛋白鏈菌素-APC (Perkin-Elmer)及Eu標記之p-Tyr100抗體(Perkin-Elmer)的1x蘭斯緩衝液以25 μL體積添加，以分別產生100 nM及2.5 nM之最終濃度，且使混合物培育一小時。在多模式盤式讀取器上，在330 nm激發波長(λ_{Ex})及615及665 nm偵測波長(λ_{Em})下量測TR-FRET信號。活性藉由665 nm下螢光與615 nm下螢光之比率來確定。對於各化合物，量測各種濃度之化合物下之酶活性。陰性對照反應在不存在抑制劑下在六個複製物中進行，且兩種非酶對照物用於確定基線螢光水準。使用程式BatchK_i獲得抑制常數K_i(app) (Kuzmic等人(2000), *Anal. Biochem.* 286:45-50)。IC_{50}係根據以下等式獲得：

$$IC_{50} = \{Ki(app)/(1+[ATP]/K_m^{ATP})\} + [E]_{總}/2；$$

對於所有激酶，$[ATP] = K_m^{ATP}$，$[Btk]_{總}$= 0.5 nM且$[Lck]_{總}$= 6 nM。

實例355b：Btk活體外抑制活性(方法B)

激酶活性在活體外使用電泳遷移率變動分析來量測。激酶反應物以25 μL總體積集合在384孔盤中。反應物包含：BTK酶(自桿狀病毒Sf21昆蟲細胞系統純化之1 nM N端His6標記之重組全長人類BTK)、抑制劑、ATP (16 μM，激酶的表觀K_m)、螢光標記之肽受質(1 μM，FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH2)，於由100 mM HEPES pH 7.5、5 mM $MgCl_2$、1 mM DTT、0.1%牛血清白蛋白、0.01% Triton X-100及1% DMSO構成之反應緩衝液中。反應物培育一小時且藉由添加45 μL終止緩衝液(100 mM HEPES pH 7.5、0.01% Triton X-100、30 mM EDTA)淬滅。使用12通道LabChip® 3000微流偵測儀器(Caliper Life Sciences)分析封端反應。肽之酶促磷酸化引起淨電荷改變，從而能夠

將產物與受質肽進行電泳分離。當受質與產物肽分離時，觀測到螢光之兩個峰。受質與產物峰之相對螢光強度的改變為所量測之參數，反映酶活性。在抑制劑存在下，產物與受質之間的比率改變：產物之信號降低，而受質之信號增加。

各樣品之活性確定為產物與總和比率(PSR)：P/(S+P)，其中P為產物肽之峰高，且S為受質肽之峰高。對於各化合物，量測各種濃度(相隔3倍稀釋間隔之12種化合物濃度)下之酶活性。陰性對照樣品(0%-在不存在抑制劑下之抑制)及陽性對照樣品(100%-在存在20 mM EDTA下之抑制)集合在四個複製品中且用於計算各抑制劑在各濃度下之抑制%值。抑制% (P_{inh})使用以下等式確定：

$P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh})/(PSR_{0\%} - PSR_{100\%})\times 100$，其中$PSR_{inh}$為在存在抑制劑下產物總比率，$PSR_{0\%}$為在不存在抑制劑下平均產物總比率，且$PSR_{100\%}$為在100%抑制對照樣品中平均產物總比率；

抑制劑之IC50值藉由使用XLfit 4軟體，對抑制曲線進行4參數S形劑量反應模型擬合(P_{inh}對抑制劑濃度)來確定。

實例355c：Btk活體外抑制活性(方法C)

人類Btk激酶(Genbank寄存編號NP_000052)自昆蟲細胞純化，呈含有N端6X-His標籤之全長構築體形式。使用輻射量測過濾器結合分析測定Btk激酶活性。量測在低微升反應體積之384孔分析盤中進行。BTK酶(最終反應中8 nM)、抑制劑(在所需劑量下)及0.2 mg/mL肽受質(聚-Glu-Tyr，4:1比率)在由20 mM Hepes (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$、1 mM EGTA、0.02% Brij35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na_3VO_4、2 mM DTT、1% DMSO構成之反應緩衝液中培育15分鐘。接著添加1 μM

ATP以開始分析。在室溫下，激酶反應進行120分鐘。藉由將反應樣品點樣至P81陽離子交換紙(Whatman)上來停止反應。藉由在0.75%磷酸中充分洗滌過濾器來移除未結合之磷酸酯。在減去來源於含有失活酶(經由添加飽和EDTA)之對照反應的背景之後，各劑量測試化合物之激酶活性資料表示為與媒劑(二甲亞碸)反應相比，測試樣品中剩餘激酶活性之百分比。使用Prism (GraphPad Software)獲得IC_{50}值及曲線擬合。

使用實例355a、355b及355c中概述之方法之一確定Btk抑制程度。

表1：示例性本發明化合物之BTK IC_{50}值

實例編號	BTK IC_{50}	實例編號	BTK IC_{50}	實例編號	BTK IC_{50}	實例編號	BTK IC_{50}
1	D	26	B	51	C	76	C
2	A	27	B	52	C	77	B
3	B	28	B	53	D	78	A
4	A	29	B	54	D	79	B
5	A	30	B	55	A	80	B
6	A	31	B	56	C	81	B
7	B	32	B	57	C	82	B
8	A	33	B	58	B	83	C
9	A	34	B	59	B	84	B
10	A	35	B	60	C	85	B
11	A	36	B	61	D	86	A
12	A	37	B	62	B	87	B
13	B	38	B	63	A	88	A
14	A	39	B	64	A	89	A
15	B	40	B	65	A	90	B
16	A	41	A	66	A	91	B
17	A	42	C	67	A	92	A
18	B	43	C	68	C	93	A
19	A	44	B	69	B	94	A
20	B	45	C	70	A	95	B
21	B	46	B	71	B	96	B
22	A	47	A	72	A	97	B
23	B	48	C	73	A	98	B
24	B	49	C	74	A	99	A
25	B	50	C	75	A	100	A

實例編號	BTK IC_{50}
101	A
102	A
103	A
104	B
105	A
106	A
107	A
108	C
109	C
110	B
111	B
112	B
113	B
114	C
115	A
116	B
117	A
118	B
119	B
120	B
121	B
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	B
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	B
137	B
138	A
139	A
140	A
141	A
142	B
143	B
144	A
145	A
146	B

實例編號	BTK IC_{50}
147	A
148	A
149	B
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	C
160	B
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A
166	A
167	A
168	A
169	A
170	A
171	A
172	A
173	B
174	B
175	A
176	A
177	A
178	A
179	B
180	C
181	B
182	C
183	C
184	D
185	C
186	B
187	B
188	A
189	B
190	B
191	B
192	B

實例編號	BTK IC_{50}
193	B
194	A
195	A
196	B
197	A
198	B
199	A
200	A
201	B
202	A
203	A
204	B
205	B
206	A
207	B
208	A
209	B
210	A
211	B
212	C
213	B
214	A
215	A
216	B
217	B
218	A
219	B
220	B
221	A
222	A
223	A
224	A
225	A
226	B
227	B
228	B
229	B
230	B
231	C
232	A
233	C
234	A
235	C
236	A
237	A
238	A

實例編號	BTK IC_{50}
239	A
240	A
241	A
242	A
243	A
244	A
245	A
246	A
247	A
248	A
249	A
250	A
251	A
252	A
253	A
254	A
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	B
262	B
263	A
264	A
265	A
266	A
267	A
268	A
269	A
270	A
271	A
272	A
273	A
274	A
275	A
276	A
277	A
278	A
279	A
280	A
281	A
282	A
283	A
284	A

實例編號	BTK IC_{50}
285	A
286	B
287	B
288	B
289	B
290	B
291	C
292	B
293	B
294	C
295	A
296	A
297	A
298	A
299	A
300	B
301	B
302	B

實例編號	BTK IC_{50}
303	A
304	A
305	A
306	A
307	A
308	C
309	C
310	B
311	A
312	A
313	A
314	B
315	B
316	A
317	B
318	B
319	A
320	A

實例編號	BTK IC_{50}
321	C
322	C
323	C
324	B
325	A
326	A
327	A
328	A
329	A
330	A
331	A
332	A
333	A
334	A
335	A
336	A
337	A
338	A

實例編號	BTK IC_{50}
339	A
340	A
341	A
342	B
343	A
344	B
345	A
346	B
347	B
348	B
349	A
350	D
351	D
352	D
353	D
354	D

IC_{50}：A ≤10 nM；10 nM < B ≤ 100 nM；100 nM < C ≤ 1 μM；1 μM < D ≤ 10 μM；E >10 μM

實例356：一組激酶之抑制

使用活體外熱點激酶分析(純化酶、^{33}P-ATP、適當受質及1 μM ATP)確定一組激酶之抑制程度。

表2：示例性本發明化合物之IC_{50}值

化合物編號	Btk (IC_{50})	Btk C481S (IC_{50})	EGFR (IC_{50})	LCK (IC_{50})	JAK3 (IC_{50})
47	A	N/A	E	A	N/A
48	C	N/A	E	E	N/A
55	B	N/A	E	A	N/A
70	A	C	B	C	A
74	A	N/A	C	C	B
75	A	N/A	D	C	D
78	A	N/A	D	C	N/A
79	B	N/A	N/A	C	N/A
80	B	N/A	N/A	C	N/A
81	B	N/A	C	N/A	D
82	B	N/A	N/A	C	D
83	C	N/A	N/A	D	C
84	B	N/A	E	D	N/A
85	B	N/A	D	C	N/A

化合物編號	Btk (IC_{50})	Btk C481S (IC_{50})	EGFR (IC_{50})	LCK (IC_{50})	JAK3 (IC_{50})
86	A	N/A	E	C	N/A
87	B	N/A	E	C	N/A
88	A	N/A	N/A	C	N/A
89	A	N/A	N/A	C	N/A
90	B	N/A	N/A	C	N/A
91	B	N/A	N/A	C	N/A
92	A	N/A	N/A	C	C
93	A	N/A	N/A	C	C
94	A	N/A	N/A	C	C
95	B	N/A	N/A	C	C
97	B	N/A	N/A	C	C
98	B	N/A	N/A	C	C
99	A	N/A	D	D	C
100	A	N/A	N/A	C	C
101	A	N/A	N/A	D	N/A
102	A	N/A	N/A	C	C
103	B	N/A	N/A	D	C
104	B	N/A	E	C	N/A
105	A	N/A	D	B	C
106	A	N/A	C	B	C
107	A	N/A	D	B	D
108	C	N/A	N/A	D	E
109	C	N/A	N/A	D	E
110	B	N/A	E	E	E
111	B	N/A	N/A	E	E
112	B	N/A	E	E	E
113	B	N/A	N/A	E	E
114	C	N/A	N/A	E	E
115	A	N/A	N/A	N/A	C
117	A	N/A	N/A	E	C
118	B	N/A	N/A	D	C
119	B	N/A	N/A	C	C
120	B	N/A	E	E	E
121	B	N/A	E	E	E
122	A	N/A	N/A	E	C
123	A	N/A	N/A	D	C
124	B	N/A	E	E	E
125	A	N/A	N/A	D	D
126	B	N/A	N/A	D	C
127	B	N/A	N/A	E	C
128	A	N/A	N/A	D	C
129	A	N/A	E	C	C
130	A	N/A	D	C	C
131	A	A	C	B	B
132	A	N/A	C	B	B
133	A	B	E	C	C

化合物編號	Btk (IC_{50})	Btk C481S (IC_{50})	EGFR (IC_{50})	LCK (IC_{50})	JAK3 (IC_{50})
134	A	N/A	N/A	B	B
135	A	A	N/A	B	B
136	B	N/A	N/A	D	E
137	B	N/A	N/A	D	E
138	A	N/A	N/A	D	C
139	A	B	E	E	C
140	A	N/A	N/A	C	E
141	A	B	N/A	E	E
142	B	N/A	E	N/A	D
143	B	N/A	N/A	E	E
144	A	A	N/A	C	B
145	A	N/A	N/A	D	C
146	B	N/A	N/A	C	N/A
147	A	N/A	N/A	C	N/A
148	A	N/A	D	C	C
149	B	N/A	C	N/A	D
150	A	N/A	D	C	C
151	A	B	D	C	C
152	A	B	D	C	C
153	A	B	D	C	C
154	A	B	D	C	C
155	A	B	D	B	B
156	A	N/A	D	C	D
157	A	N/A	D	C	C
159	C	N/A	E	E	E
161	A	N/A	N/A	E	C
162	B	N/A	N/A	C	D
163	A	N/A	N/A	B	C
164	A	N/A	N/A	E	D
165	A	N/A	C	B	C
166	A	N/A	D	C	C
167	A	N/A	D	C	C
168	A	N/A	C	B	C
170	A	B	D	D	C
171	A	B	D	C	C
172	A	B	D	C	C
173	B	B	N/A	N/A	B
174	B	B	D	C	C
175	A	B	D	C	B
176	A	B	D	C	C
177	A	B	C	C	C
178	A	B	D	C	C
179	B	C	N/A	N/A	D
182	C	D	N/A	N/A	E
183	C	D	N/A	N/A	E
184	C	D	E	E	E

化合物編號	Btk (IC_{50})	Btk C481S (IC_{50})	EGFR (IC_{50})	LCK (IC_{50})	JAK3 (IC_{50})
185	C	C	E	D	D
186	B	C	N/A	E	D
187	B	B	N/A	C	C
188	A	B	N/A	D	C
189	B	B	D	D	C
190	B	C	N/A	D	D
191	B	B	N/A	C	C
192	B	C	N/A	D	D
193	B	B	D	C	C
194	A	B	D	D	C
195	A	B	D	D	C
196	B	C	N/A	N/A	C
197	A	B	N/A	N/A	C
198	B	B	N/A	N/A	C
199	A	B	N/A	C	C
200	A	B	N/A	C	C
201	B	B	E	C	D
202	A	B	D	C	C
203	A	B	N/A	N/A	C
204	B	B	D	C	D
205	B	N/A	N/A	C	C
206	A	B	C	C	C
207	B	B	D	C	C
208	A	B	D	C	C
210	A	B	D	C	B
211	B	C	E	E	C
212	C	C	N/A	N/A	D
213	B	B	N/A	N/A	B
214	A	B	N/A	N/A	C
215	A	B	N/A	N/A	C
216	B	B	E	D	D
217	B	B	E	C	D
218	A	B	D	B	C
219	B	B	D	C	C
220	B	B	D	C	C
221	A	A	D	B	C
222	A	A	N/A	N/A	B
223	A	B	N/A	N/A	C
224	A	A	N/A	N/A	C
225	B	N/A	N/A	C	C
226	B	N/A	N/A	C	C
227	B	N/A	N/A	C	C
228	B	N/A	N/A	E	C
229	B	N/A	N/A	D	C
230	B	B	N/A	N/A	B
231	C	C	N/A	N/A	C

化合物編號	Btk (IC_{50})	Btk C481S (IC_{50})	EGFR (IC_{50})	LCK (IC_{50})	JAK3 (IC_{50})
232	A	A	C	B	B
233	C	C	E	C	C
234	A	A	N/A	N/A	B
235	C	C	N/A	N/A	C
236	A	B	C	B	B
237	A	A	N/A	N/A	C
238	A	A	N/A	B	B
239	A	B	N/A	C	C
240	A	A	C	C	C
241	A	A	D	C	C
242	A	A	N/A	C	C
243	A	B	N/A	C	C
244	A	A	N/A	C	C
245	A	A	C	B	B
246	A	A	C	B	B
247	A	A	C	B	B
248	A	A	N/A	N/A	C
249	A	A	N/A	N/A	C
250	A	A	N/A	A	B
251	A	A	N/A	A	B
252	A	A	N/A	A	B
253	A	A	B	A	B
254	A	A	N/A	A	B
255	A	A	N/A	B	B
256	A	A	C	B	B
257	A	N/A	N/A	N/A	B
258	A	B	N/A	B	B
259	A	B	N/A	B	B
260	A	A	N/A	C	B
261	B	B	N/A	D	D
261	B	C	N/A	D	C
263	A	A	D	B	B
264	A	A	D	B	B
265	A	A	C	B	B
266	A	A	C	B	B
267	A	A	C	B	B
268	A	A	C	C	B
269	A	A	C	C	B
270	A	A	C	C	C
271	A	A	N/A	B	B
272	A	A	N/A	B	B
273	A	A	N/A	B	B
274	A	A	N/A	B	B
275	A	A	D	B	B
276	A	A	D	B	C
277	A	B	N/A	B	B

化合物編號	Btk (IC_{50})	Btk C481S (IC_{50})	EGFR (IC_{50})	LCK (IC_{50})	JAK3 (IC_{50})
278	A	B	N/A	B	B
279	A	B	N/A	B	B
280	A	A	N/A	A	B
281	A	A	C	B	B
282	A	A	N/A	B	B
283	A	A	C	B	B
284	A	A	C	B	B
285	A	A	D	B	B
286	B	B	N/A	B	B
287	B	B	N/A	B	B
288	B	B	N/A	B	B
289	B	B	D	B	C
290	B	C	N/A	C	D
291	C	C	N/A	B	B
292	B	C	N/A	C	C
293	B	B	N/A	B	B
294	C	C	C	B	B
295	A	B	C	B	B
296	A	B	N/A	B	B
297	A	N/A	N/A	N/A	C
298	A	B	C	C	B
299	A	A	D	C	B
300	B	B	C	B	B
302	B	B	N/A	N/A	C
303	A	A	C	B	B
304	A	A	N/A	B	B
305	A	A	C	B	B
306	A	A	C	B	B
307	A	A	D	B	B
308	C	C	N/A	N/A	C
309	C	C	N/A	N/A	D
310	B	B	N/A	N/A	C
311	A	B	N/A	N/A	E
312	A	B	N/A	N/A	C
313	A	A	N/A	N/A	B
314	B	C	N/A	N/A	E
315	B	B	N/A	N/A	E
316	A	A	N/A	N/A	E
317	B	B	N/A	N/A	E
318	B	C	N/A	N/A	E
319	A	B	N/A	N/A	E
320	A	A	N/A	B	B
321	C	E	N/A	N/A	E
322	C	E	D	D	E
323	C	C	E	D	E
324	B	B	E	C	E

化合物編號	Btk (IC_{50})	Btk C481S (IC_{50})	EGFR (IC_{50})	LCK (IC_{50})	JAK3 (IC_{50})
325	A	N/A	N/A	C	B
326	A	N/A	N/A	D	C
327	A	A	C	B	A
328	A	B	C	B	A
329	A	B	N/A	B	B
330	A	B	N/A	B	B
336	A	N/A	C	C	B
337	A	N/A	D	C	B
338	A	N/A	D	C	B
339	A	N/A	D	C	B
341	B	N/A	D	C	C
342	B	N/A	D	D	C
343	A	N/A	D	C	C
344	B	N/A	D	C	C
345	A	C	D	C	C

IC_{50}：A ≤10 nM；10 nM < B ≤ 100 nM；100 nM < C ≤ 1 μM；1 μM < D ≤ 10 μM；E >10 μM

實例357：醫藥組合物

下文描述之組合物用式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物呈現，以達成說明之目的。

實例357a：非經腸組合物

為製備適合於注射投與之非經腸醫藥組合物，將100 mg式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物的水溶性鹽溶解於DMSO中，且接著與10 mL 0.9%無菌生理食鹽水混合。將混合物併入適用於注射投與之單位劑型中。

實例357b：口服組合物

為製備適合於經口傳遞之醫藥組合物，將100 mg式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物與750 mg澱粉混合。將混合物併入諸如硬明膠膠囊之適合於經口投

與之口服劑量單元中。

實例357c：舌下(硬口含錠)組合物

為製備用於經頰傳遞之醫藥組合物，例如硬口含錠，將100 mg式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物與420 mg粉末狀糖、1.6 mL輕型玉米糖漿、2.4 mL蒸餾水及0.42 mL薄荷提取物混合。將混合物輕輕摻合且倒入模具中以形成適合於經頰投與之口含錠。

實例357d：吸入組合物

為製備用於吸入傳遞之醫藥組合物，將20 mg式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物與50 mg無水檸檬酸及100 mL 0.9%氯化鈉溶液混合。將混合物併入諸如噴霧器之適合於吸入投與之吸入傳遞單元中。

實例357e：直腸凝膠組合物

為製備用於直腸傳遞之醫藥組合物，將100 mg式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物與2.5 g甲基纖維素(1500 mPa)、100 mg對羥基苯甲酸甲酯、5 g丙三醇及100 mL純化水混合。隨後將所得凝膠混合物併入諸如注射器之適合於直腸投與之直腸傳遞單元中。

實例357f：局部凝膠組合物

為製備醫藥局部凝膠組合物，將100 mg式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物與1.75 g羥丙基纖維素、10 mL丙二醇、10 mL十四烷酸異丙酯及100 mL純化醇USP混合。隨後將所得凝膠混合物併入諸如管之適合於局部投與之

容器中。

實例357g：眼用溶液組合物

為製備醫藥眼用溶液組合物，將100 mg式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物與0.9 g NaCl混合於100 mL純化水中且使用0.2微米過濾器過濾。隨後所得等滲溶液併入諸如滴眼容器之適合於經眼投與之經眼傳遞單元中。

實例358：類風濕性關節炎患者中式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物的安全性與功效臨床試驗

此研究之目的為確定類風濕性關節炎患者中式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之化合物的安全性與功效。

納入標準

- 18-80歲之成年男性/女性
- 服用NSAID治療類風濕性關節炎之患者
- 屬於ACR功能類別1、2、3之患者

排除標準

- 屬於ACR功能類別4之患者
- 對臨床試驗藥品或賦形劑超敏感之患者
- 經歷過腦血管出血、出血性病症之患者

研究設計

- 分配：隨機化、安慰劑對照
- 介入模型：單組分配

- 遮蔽：雙盲(個體、照護者)
- 主要目的：支持性護理

主要結果量測

- 『100 mm疼痛VAS』值自基線之改變[時間範圍：-14、0、14、28、42天] [稱為安全性問題：無]
- 確定式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)或式(VIa)-(VIb)之經口投與化合物的PK

應瞭解，本文所描述之實例及實施例僅出於說明之目的，且根據其之各種修改或變化將由熟習此項技術者提出且包括在本申請案之精神及範圍以及所附申請專利範圍之範疇內。本文所引用之所有公開案、專利及專利申請案均以全文引用的方式併入本文中以達成所有目的。

【序列表】

<110> 美商製藥公司

<120> 布魯頓氏酪胺酸激酶之抑制劑

<130> 25922-880.851

<150> US 61/912,483
<151> 2013-12-05

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1

Ala Val Leu Glu Ser Glu Glu Glu Leu Tyr Ser Ser Ala Arg Gln
1 5 10 15

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物，其中該化合物係3-({4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}胺基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲醯胺基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲醯胺。