



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201313718 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：101131953

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/01 美國

61/530,049

2012/08/06 美國

61/680,119

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

艾姆公司 (美國) IRM LLC (US)

百慕達

(72)發明人：布魯斯 伊恩 BRUCE, IAN (GB)；嘉蒙 席爾維 CHAMOIN, SYLVIE (FR)；科林 伍德 史蒂芬 保羅 COLLINGWOOD, STEPHEN PAUL (GB)；佛瑞特 派斯可 FURET, PASCAL (FR)；佛明格 維基 FURMINGER, VIKKI (GB)；路伊斯 薩 菴 LEWIS, SARAH (GB)；羅倫 強 克里斯多福 LOREN, JON CHRISTOPHER (US)；摩堤尼 凡倫堤那 MOLTENI, VALENTINA (US)；珊卓 艾力克斯 麥 可 SAUNDERS, ALEX MICHAEL (GB)；秀 達肯 SHAW, DUNCAN (GB)；斯沃 里登可 麗兒雅 SVIRIDENKO, LILYA (GB)；湯姆森 克理斯多弗 THOMSON, CHRISTOPHER (GB)；嚴 凡斯 YEH, VINCE (CA)；賈尼斯 黛安納 JANUS, DIANA (GB)；威斯特 萊恩 WEST, RYAN (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 214 頁

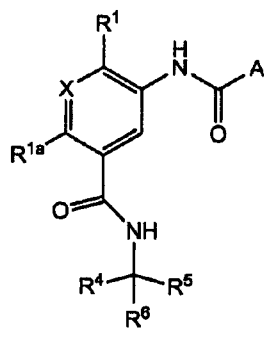
(54)名稱

用於治療肺動脈高血壓之雙環雜環衍生物

BICYCLIC HETEROCYCLE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

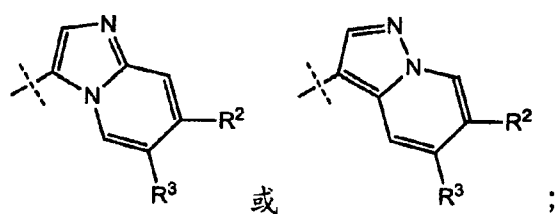
(57)摘要

本發明係關於適用於抑制 PDGF 受體介導之生物活性的式 I 之雙環雜環衍生物，

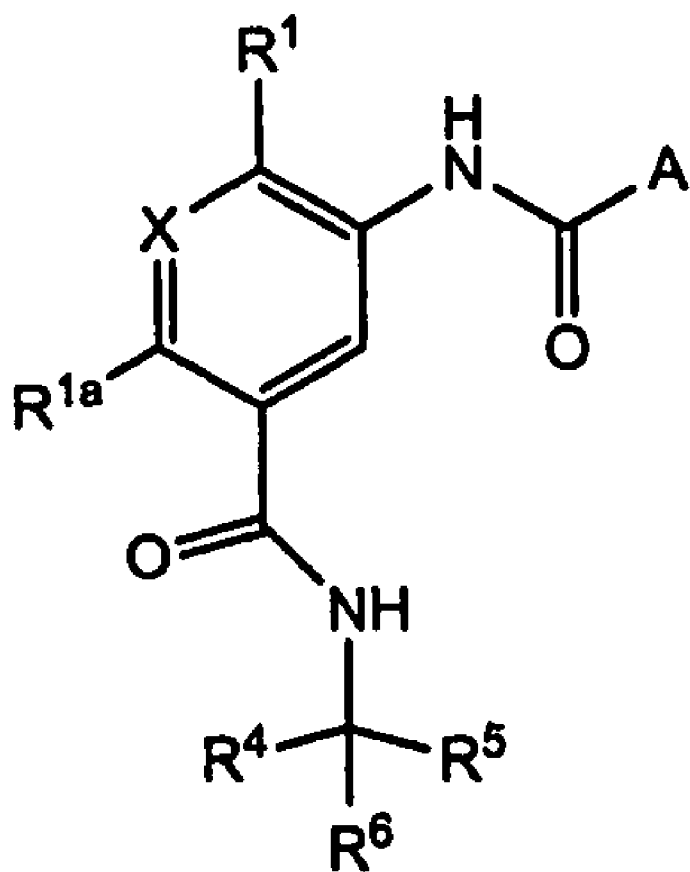


I

其中 A 為



且 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 X 如本文中所定義。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201313718 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：101131953

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/01 美國

61/530,049

2012/08/06 美國

61/680,119

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

艾姆公司 (美國) IRM LLC (US)

百慕達

(72)發明人：布魯斯 伊恩 BRUCE, IAN (GB)；嘉蒙 席爾維 CHAMOIN, SYLVIE (FR)；科林 伍德 史蒂芬 保羅 COLLINGWOOD, STEPHEN PAUL (GB)；佛瑞特 派斯可 FURET, PASCAL (FR)；佛明格 維基 FURMINGER, VIKKI (GB)；路伊斯 薩 菴 LEWIS, SARAH (GB)；羅倫 強 克里斯多福 LOREN, JON CHRISTOPHER (US)；摩堤尼 凡倫堤那 MOLteni, VALENTINA (US)；珊卓 艾力克斯 麥 可 SAUNDERS, ALEX MICHAEL (GB)；秀 達肯 SHAW, DUNCAN (GB)；斯沃 里登可 麗兒雅 SVIRIDENKO, LILYA (GB)；湯姆森 克理斯多弗 THOMSON, CHRISTOPHER (GB)；嚴 凡斯 YEH, VINCE (CA)；賈尼斯 黛安納 JANUS, DIANA (GB)；威斯特 萊恩 WEST, RYAN (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 214 頁

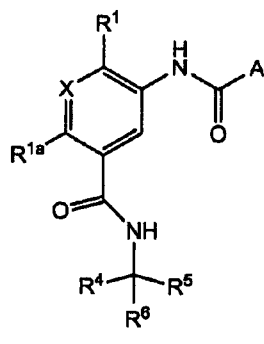
(54)名稱

用於治療肺動脈高血壓之雙環雜環衍生物

BICYCLIC HETEROCYCLE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

(57)摘要

本發明係關於適用於抑制 PDGF 受體介導之生物活性的式 I 之雙環雜環衍生物，



I

其中 A 為

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101131953

※申請日：101.8.31

※IPC 分類：C07D471/04 (2006.01)
A61K31/437 (2006.01)
A61K31/444 (2006.01)
A61K31/4545 (2006.01)
A61K31/5377 (2006.01)
A61P9/12 (2006.01)

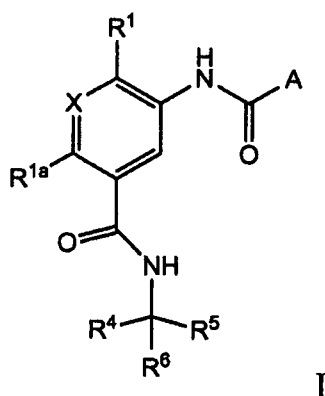
一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療肺動脈高血壓之雙環雜環衍生物

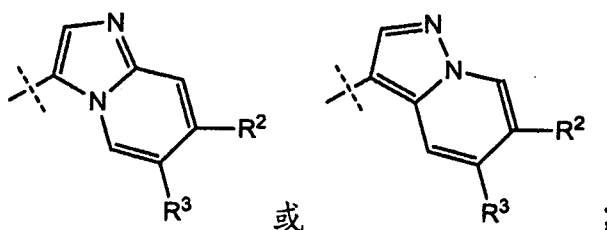
BICYCLIC HETEROCYCLE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT
OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

二、中文發明摘要：

本發明係關於適用於抑制PDGF受體介導之生物活性的式I之雙環雜環衍生物，



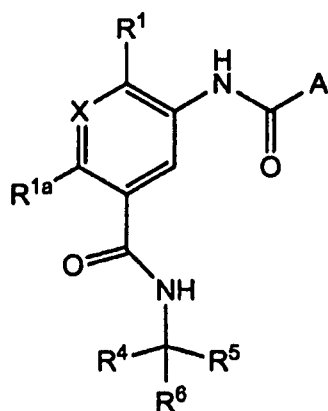
其中 A 為



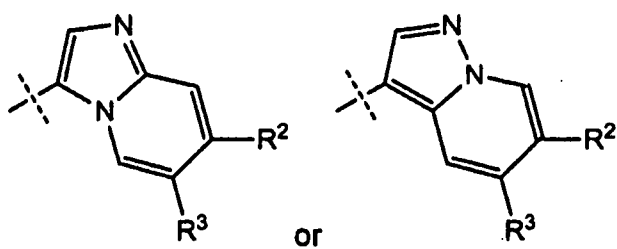
且 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 X 如本文中所定義。

三、英文發明摘要：

Bicyclic heterocyclic derivatives of formula I useful in inhibiting PDGF receptor mediated biological activity.



wherein A is



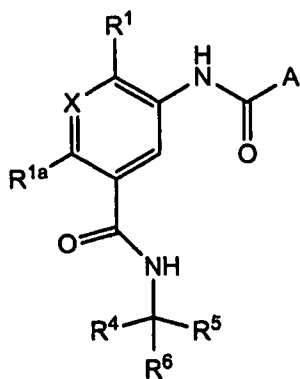
and R¹, R¹ᵃ, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and X are as defined herein.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於雙環雜環衍生物、其製備、其作為藥物之用途及含有其之醫藥組合物。更特定而言，本發明係關於其用於抑制PDGF受體介導之生物活性之用途。

【先前技術】

蛋白激酶(PK)為一大組具有高度保守之結構及催化功能的結構上相關之磷醯基轉移酶。蛋白激酶為催化末端磷酸自ATP轉移至蛋白質之酪胺酸、絲胺酸及/或蘇胺酸殘基之羥基的信號轉導路徑之酶促組分，且因此根據其可磷酸化之受質分類為以下家族：蛋白酪胺酸激酶(PTK)及蛋白絲胺酸/蘇胺酸激酶。

蛋白激酶在控制細胞生長及分化中起著重要作用且負責控制多種細胞信號轉導過程，其中蛋白激酶為導致產生生長因子及細胞因子的細胞信號之重要介體。正常或突變蛋白激酶之過度表現或不當表現在許多疾病及病症之發展中起著很大作用，該等疾病及病症包括中樞神經系統病症(諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's))、炎性病症(諸如關節炎)、骨病(諸如骨質疏鬆症)、代謝障礙(諸如糖尿病)、血管增殖性病症(諸如血管生成)、自體免疫疾病(諸如類風濕性關節炎)、眼病、心血管疾病、動脈粥樣硬化、癌症、血栓症、牛皮癬、再狹窄、精神分裂症、痛覺、移植排斥反應及感染性疾病(諸如病毒及真菌感染)。

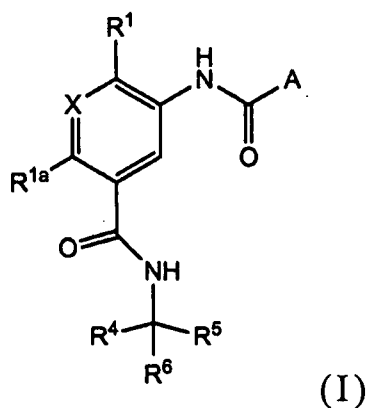
本發明之藥劑充當PDGFR激酶、c-Kit激酶及相關受體

與非受體酪胺酸激酶之抑制劑。PDGFR藉由生長因子PDGF與受體之細胞外部分結合而活化。一旦經活化，PDGFR即磷酸化許多受質蛋白且控制多種細胞功能，包括增殖及遷移。PDGFR介導有關多種細胞類型之該等效應，該等細胞類型包括間葉細胞系、纖維母細胞、血管平滑肌細胞及外被細胞之彼等類型。

PDGFR激酶抑制作用可預期為有關治療各種心血管病症、肺病、組織重塑及肥大病症、多種癌症及其他適應症(其中PDGF驅動之功能反應導致病變，包括PAH)的有用目標。在PAH患者及PAH動物模型之肺部血管結構中於包含病灶之增殖平滑肌細胞中發現PDGFR、PDGFR配體及活化、磷酸化PDGFR。另外，酪胺酸激酶抑制劑Gleevec®已顯示可在臨床上有效治療PAH且在臨床前PAH模型中有效。受本發明藥劑抑制之其他目標可有助於該等藥劑在PAH、哮喘及其他適應症中之功效。舉例而言，c-Kit抑制作用有助於消耗肥大細胞且有益於治療臨床前哮喘模型。

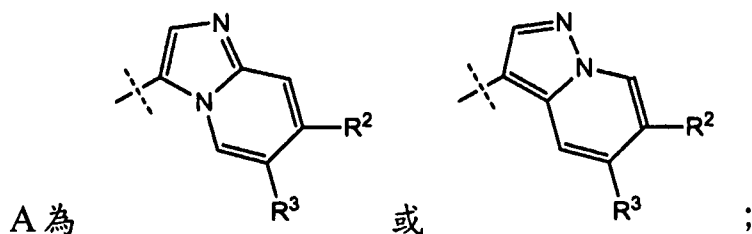
【發明內容】

在本發明之第一態樣(實施例1)中，吾人提供式(I)化合物；



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中



R^1 為 C_1 - C_4 烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；CN；或鹵素；

R^{1a} 為 H、鹵素、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基；

X 為 N 或 CH；

R^2 為 H；視情況經一或多個 OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_8 烷基； C_1 - C_8 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_2 - C_8 炔基； C_3 - C_{10} 環烷基； $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C_3-C_8$ 環烷基；視情況經一或多個鹵素、 $-NR^9R^{11}$ 或 OH 取代之 C_1 - C_8 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-NR^9R^{11}$ ； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R^{15}$ ； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C(O)NR^9R^{11}$ ； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})$ -3 至 14 員雜環基；其中該環烷基、 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})$ -3 至 14 員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代；

R^3 為 H；視情況經一或多個 OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_8 烷基； C_1 - C_8 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_2 - C_8 炔基； C_3 - C_{10} 環烷基； $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C_3-C_8$ 環烷基；視情況經一或多個鹵

素、 $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 或 OH 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ ； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ ； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基；或 $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})$ -3 至 14 員雜環基；其中該環烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基及 $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})$ -3 至 14 員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代；

各 Z^a 獨立地為 OH； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{C}_6$ 芳基； $-\text{O}-\text{C}_6$ 芳基；視情況經一或多個 OH、CN 或 $-\text{NR}^{19a}\text{R}^{21a}$ 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基； $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基；視情況經一或多個 OH、 $-\text{CO}_2\text{R}^{19a}$ 、 $-\text{NR}^{19a}\text{R}^{21a}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基； $-\text{NR}^{18a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21a}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19a}\text{R}^{21a}$ ； $-\text{NR}^{18a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19a}\text{R}^{21a}$ ； $-\text{NR}^{19a}\text{R}^{21a}$ ； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18a}$ ； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19a}$ ；側氧基；CN； NO_2 ；鹵素或 $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})$ -4 至 6 員雜環基；其中該芳基及雜環基各自視情況經鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基或視情況經一或多個鹵素取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基取代；

R^4 為 H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基；

R^5 為 H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基；

R^6 係選自視情況經一或多個 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基； $\text{C}_1\text{-C}_8$ 鹵烷基； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基； $-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$ ； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})$ -3 至 14 員雜環基；及 $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ；其中該 $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})-\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基及 $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})$ -3 至 14 員雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；

各Z獨立地選自OH；-(C₀-C₄烷基)-C₆芳基；-O-C₆芳基；視情況經一或多個OH、CN或-NR¹⁹R²¹取代之C₁-C₆烷基；C₁-C₆鹵烷基；視情況經一或多個OH、-CO₂R¹⁸、-NR¹⁹R²¹或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷氧基；-NR¹⁸C(O)R¹⁹；-C(O)NR¹⁹R²¹；-NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²¹；-NR¹⁹R²¹；(C₀-C₄烷基)-C(O)OR¹⁹；(C₀-C₄烷基)-C(O)R¹⁹；側氧基；CN；NO₂；鹵素及(C₀-C₄烷基)-4至6員雜環基；且其中該芳基及雜環基各自視情況經一或多個鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基及視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₆烷氧基取代；

R⁹與R¹¹各自獨立地選自H；視情況經一或多個C₁-C₄烷氧基或OH取代之C₁-C₆烷基；C₁-C₆鹵烷基；-(C₀-C₁烷基)-C₃-C₆環烷基；視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代之(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；及視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、C₁-C₆烷基及C(O)C₁-C₆烷基之基團取代之(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基；或

R⁹與R¹¹連同其所連接之氮原子一起形成5至10員雜環基，該雜環基包括0至3個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；苯基；5至10員雜環基；C₁-C₆烷基；C₁-C₆鹵烷基；視情況經一或多個OH或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷氧基；及C(O)OC₁-C₆烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

R¹⁵係選自H；C₁-C₈烷基；C₁-C₈鹵烷基；C₃-C₁₀環烷基；(-C₁-C₄烷基)-C₃-C₈環烷基；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基

及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至 14 員雜環基；其中該環烷基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；

R^{18a} 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基；

R^{19a} 與 R^{21a} 各自獨立地為 H；視情況經一或多個 C_1-C_4 烷氧基或 OH 取代之 C_1-C_6 烷基； C_1-C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6$ 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1-C_6 烷基及 $C(O)C_1-C_6$ 烷基之基團取代之 $(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至 14 員雜環基；或

R^{19a} 與 R^{21a} 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 10 員雜環基，該雜環基包括 0 至 3 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；苯基；5 至 10 員雜環基； C_1-C_6 烷基； C_1-C_6 鹵烷基；視情況經一或多個 OH 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷氧基；及 $C(O)OC_1-C_6$ 烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代；

R^{18} 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基；

R^{19} 與 R^{21} 各自獨立地為 H；視情況經一或多個 C_1-C_4 烷氧基或 OH 取代之 C_1-C_6 烷基； C_1-C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6$ 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1-C_6 烷基及 $C(O)C_1-C_6$ 烷基之基團取代之 $(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至 14 員雜環基；或

R^{19} 與 R^{21} 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 10 員雜環

基，該雜環基包括0至3個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；苯基；5至10員雜環基；C₁-C₆烷基；C₁-C₆鹵烷基；視情況經一或多個OH或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷氧基及C(O)OC₁-C₆烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆烷氧基之取代基取代。

定義

出於解釋本說明書之目的，以下定義將適用，且只要適當時以單數形式使用之術語亦將包括複數，且反之亦然。

如本文所用，術語「烷基」係指具有至多20個碳原子之完全飽和的分支鏈或未分支鏈烴部分。除非另外提供，否則烷基係指具有1至8個碳原子、1至6個碳原子或1至4個碳原子之烴部分。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基或正辛基。

如本文所用，術語「烷氧基」係指烷基-O-，其中烷基如上文所定義。烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基、環丙氧基、環己氧基及其類似基團。烷氧基通常具有約1-6個、更佳約1-4個碳。

如本文所用，術語「鹵烷基」係指如本文定義之烷基經

一或多個如本文定義之鹵基取代。鹵烷基可為單鹵烷基、二鹵烷基或多鹵烷基，包括全鹵烷基。單鹵烷基在烷基內可具有一個碘基、溴基、氯基或氟基。二鹵烷基及多鹵烷基在烷基內可具有兩個或兩個以上相同鹵原子或不同鹵基之組合。多鹵烷基通常含有至多12個、或10個、或8個、或6個、或5個、或4個、或3個或2個鹵基。鹵烷基之非限制性實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。全鹵烷基係指所有氫原子均經鹵原子置換之烷基。

如本文所用，術語「環烷基」係指具有3至10個碳原子之飽和或不飽和單環、雙環或三環烴基。除非另外提供，否則環烷基係指具有3至10個環碳原子或3至8個環碳原子之環狀烴基。例示性單環烴基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基或環己烯基。例示性雙環烴基包括蒎基、吲哚基(indyl)、六氫吲哚基、四氫萘基、十氫萘基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚基或雙環[2.2.2]辛基。

如本文所用之術語「C₂₋₈炔基」係指含有至少一個碳碳參鍵且含有2至8個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基。該等基團之實例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基及戊炔基。

術語「芳基」係指在環部分中具有6至14個碳原子之芳族烴基。芳基通常為具有6至14個碳原子之單環或雙環芳

基且包括有一個芳環與一個非芳族烴環稠合。非限制性實例包括苯基、茛滿、萘基或四氫萘基。

如本文所用，術語「芳氧基」係指--O-芳基與--O-雜芳基兩者，其中芳基與雜芳基在本文中定義。

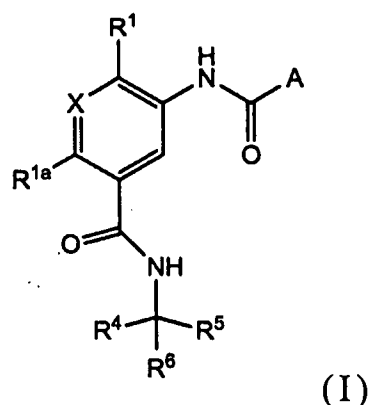
如本文所用，術語「4至8員雜環基」、「5至6員雜環基」、「3至10員雜環基」、「3至14員雜環基」、「4至14員雜環基」及「5至14員雜環基」分別係指含有至少一個選自由氮、氧及硫組成之群之環雜原子的4至8員、5至6員、3至10員、3至14員、4至14員及5至14員雜環，其可為飽和、部分飽和或不飽和的(芳族)。雜環基包括單環基團、稠環基團及橋接基團。該雜環基之實例包括(但不限於)呋喃、吡咯、吡咯啉、吡唑、咪唑、三唑、異三唑、四唑、噻二唑、異噻唑、噁二唑、吡啉、哌啉、吡嗪、噁唑、異噁唑、吡嗪、噻嗪、嘧啉、哌嗪、吡咯啉、吡咯啉酮、嗎啉、三嗪、噁嗪、四氫呋喃、四氫噻吩、四氫硫哌喃、四氫哌喃、1,4-二噁烷、1,4-噁噻吡、吡啶、喹啉、吡啶、吡啶、8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷、2,3-二氮苯并呋喃或噻唑。

「雜芳基」為雜環基之子集，其中「雜芳基」為完全不飽和的(芳族)。該等基團之實例為吡啶及吡嗪。

如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」係指氟基、氯基、溴基及碘基。

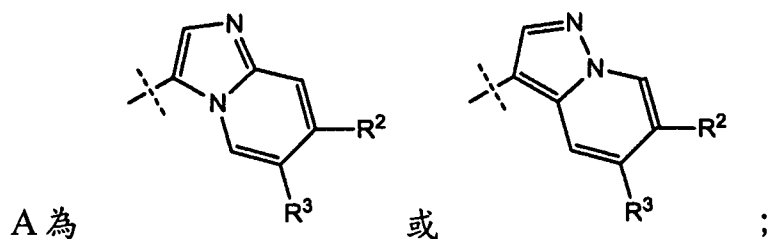
本文中描述本發明之各種實施例。將認識到各實施例中指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供其他實施例。

實施例 2：式(I)化合物；



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中



R^1 為 C_1 - C_4 烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；CN；或鹵素；

R^{1a} 為 H、鹵素、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基；

X 為 N 或 CH；

R^2 為 H；視情況經一或多個 OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_8 烷基； C_1 - C_8 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_2 - C_8 炔基； C_3 - C_{10} 環烷基； $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C_3-C_8$ 環烷基；視情況經一或多個鹵素、 $-NR^9R^{11}$ 或 OH 取代之 C_1 - C_8 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-NR^9R^{11}$ ； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R^{15}$ ； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C(O)NR^9R^{11}$ ； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或 $-(C_0-C_4$

烷基)-3至14員雜環基；其中該環烷基、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至14員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代；

R^3 為H；視情況經一或多個OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_1-C_8 烷基； C_1-C_8 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_2-C_8 炔基； C_3-C_{10} 環烷基； $-(C_1-C_4\text{烷基})-C_3-C_8$ 環烷基；視情況經一或多個鹵素、 $-NR^9R^{11}$ 或OH取代之 C_1-C_8 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4\text{烷基})-NR^9R^{11}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-CO_2R^{15}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C(O)NR^9R^{11}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至14員雜環基；其中該環烷基、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至14員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代；

各 Z^a 獨立地為OH； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6$ 芳基； $-O-C_6$ 芳基；視情況經一或多個OH、CN或 $-NR^{19a}R^{21a}$ 取代之 C_1-C_4 烷基； C_1-C_4 鹵烷基；視情況經一或多個OH、 $-CO_2R^{19a}$ 、 $-NR^{19a}R^{21a}$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_1-C_4 烷氧基； $-NR^{18a}C(O)R^{21a}$ ； $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$ ； $-NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$ ； $-NR^{19a}R^{21a}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C(O)OR^{18a}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C(O)R^{19a}$ ；側氧基；CN； NO_2 ；鹵素； $-(C_0-C_4\text{烷基})-4$ 至6員雜環基；或 $-O-(4$ 至6員雜環基)；其中該 $(C_0-C_4\text{烷基})-C_6$ 芳基、 $O-C_6$ 芳基、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-4$ 至6員雜環基及 $-O-(4$ 至6員雜環基)各自視情況經OH、鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1-C_4 烷氧基取代；

R^4 為 H；

R^5 為 H、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基；

R^6 係選自視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基或 $-NR^{19}R^{21}$ 取代之 C_1 - C_8 烷基； C_1 - C_8 鹵烷基； $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_3 - C_8 環烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_8 烷氧基； $-NR^{19}R^{21}$ ； $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；及 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3 至 14 員雜環基；其中該 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_3 - C_8 環烷基、 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基及 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3 至 14 員雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；

各 Z 獨立地選自 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 芳基； $-O$ - C_6 芳基；視情況經一或多個 C_1 - C_6 烷氧基、CN 或 $-NR^{19}R^{21}$ 取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基；視情況經一或多個 $-NR^{19}R^{21}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基； $-NR^{19}R^{21}$ ； $(C_0$ - C_4 烷基)- $C(O)R^{19}$ ；CN；鹵素及 $(C_0$ - C_4 烷基)-4 至 6 員雜環基；且其中該芳基及雜環基各自視情況經一或多個鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基及視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷氧基取代；

R^9 與 R^{11} 各自獨立地選自 H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基或 OH 取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0$ - C_1 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；及視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)-3 至 14 員雜環基；或

R^9 與 R^{11} 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 10 員雜環

基，該雜環基包括0至3個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；苯基；5至10員雜環基； C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基；視情況經一或多個OH或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基；及 $C(O)OC_1$ - C_6 烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代；

R^{15} 係選自H； C_1 - C_8 烷基； C_1 - C_8 鹵烷基； C_3 - C_{10} 環烷基； $(-C_1-C_4\text{烷基})-C_3-C_8$ 環烷基； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至14員雜環基；其中該 C_3 - C_{10} 環烷基、 $(-C_1-C_4\text{烷基})-C_3-C_8$ 環烷基、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至14員雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R^{18a} 獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基；

R^{19a} 與 R^{21a} 各自獨立地為H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基、 $-NR^{22}R^{23}$ 或OH取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6$ 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至14員雜環基；或

R^{19a} 與 R^{21a} 連同其所連接之氮原子一起形成5至10員雜環基，該雜環基包括0至3個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；苯基；5至10員雜環基； C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基；

視情況經一或多個OH或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷氧基；及C(O)OC₁-C₆烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

R¹⁸獨立地為H或C₁-C₆烷基；

R¹⁹與R²¹各自獨立地為視情況經一或多個C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷基；C₁-C₆鹵烷基；-(C₀-C₁烷基)-C₃-C₆環烷基；視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代之-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、C₁-C₆烷基及-C(O)C₁-C₆烷基之基團取代之-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基；或

R¹⁹與R²¹連同其所連接之氮原子一起形成5至10員雜環基，該雜環基包括0至3個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素；苯基；5至10員雜環基；C₁-C₆烷基；C₁-C₆鹵烷基；視情況經一或多個C₁-C₄烷氧基及C(O)OC₁-C₆烷基取代之C₁-C₆烷氧基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆烷氧基之取代基取代；且

R²²與R²³各自獨立地為H或C₁-C₆烷基。

實施例3：根據實施例1或實施例2之式(I)化合物，其中R¹為C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CN或鹵素。

實施例4：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中R¹為C₁-C₄烷基或鹵素。

實施例5：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中R¹為甲基或鹵素。

實施例6：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^1 為甲基或F。

實施例7：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^{1a} 為H、甲基或F；特定而言 R^{1a} 為H。

實施例8：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中X為N。

實施例9：根據實施例1至7中任一項之式(I)化合物，其中X為CH。

實施例10：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^2 為H；視情況經一或多個OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基； C_1-C_6 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_2-C_6 炔基； C_3-C_6 環烷基； $-(C_1-C_4$ 烷基)- C_3-C_6 環烷基；視情況經一或多個鹵素、 $-NR^9R^{11}$ 或OH取代之 C_1-C_6 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4$ 烷基)- $-NR^9R^{11}$ ； $-(C_0-C_4$ 烷基)- CO_2R^{15} ； $-(C_0-C_4$ 烷基)- $C(O)NR^{19}R^{21}$ ； $-(C_0-C_4$ 烷基)- C_6-C_{14} 芳基；或 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3至14員雜環基；其中該 C_3-C_6 環烷基、 $-(C_0-C_4$ 烷基)- C_6-C_{14} 芳基及 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3至14員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代。

實施例11：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^2 為H；視情況經一或多個OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_1-C_4 烷基； C_1-C_4 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_2-C_6 炔基； C_3-C_6 環烷基； $-(C_1-C_4$ 烷基)- C_3-C_6 環烷基；視情況經一或多個鹵素、 $-NR^9R^{11}$ 或OH取代之 C_1-C_6 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4$ 烷基)- $-NR^9R^{11}$ ；

$-(C_0-C_4\text{烷基})-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{11}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}\text{芳基}$ ；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3\text{至}14\text{員雜環基}$ ；其中該 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}\text{芳基}$ 及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3\text{至}14\text{員雜環基}$ 各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代。

實施例12：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^2 為H；視情況經一或多個OH或 $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷基}$ ； $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ ；視情況經一或多個鹵素、 $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 或OH取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4\text{烷基})-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ ；苯基；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該苯基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ 各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代。

實施例13：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^2 為H；視情況經一或多個OH或 $-\text{NH}_2$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷基}$ ；視情況經一或多個 $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 或OH取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ；F；Br； $-(C_1-C_2\text{烷基})-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ ；苯基；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該苯基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ 各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代。

實施例14：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^2 為H；視情況經一或多個OH或 $-\text{NH}_2$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷基}$ ；視情況經 $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ；F；Br； $-(C_1-C_2\text{烷基})-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ ；苯基；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該苯基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ 各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代。

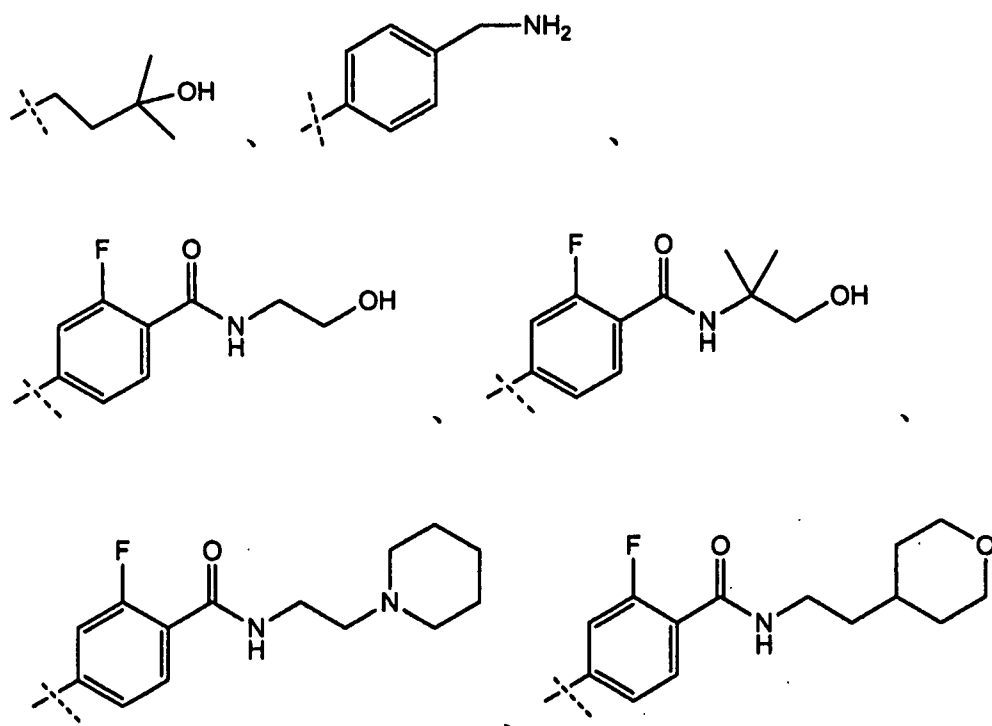
實施例15：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^2 為

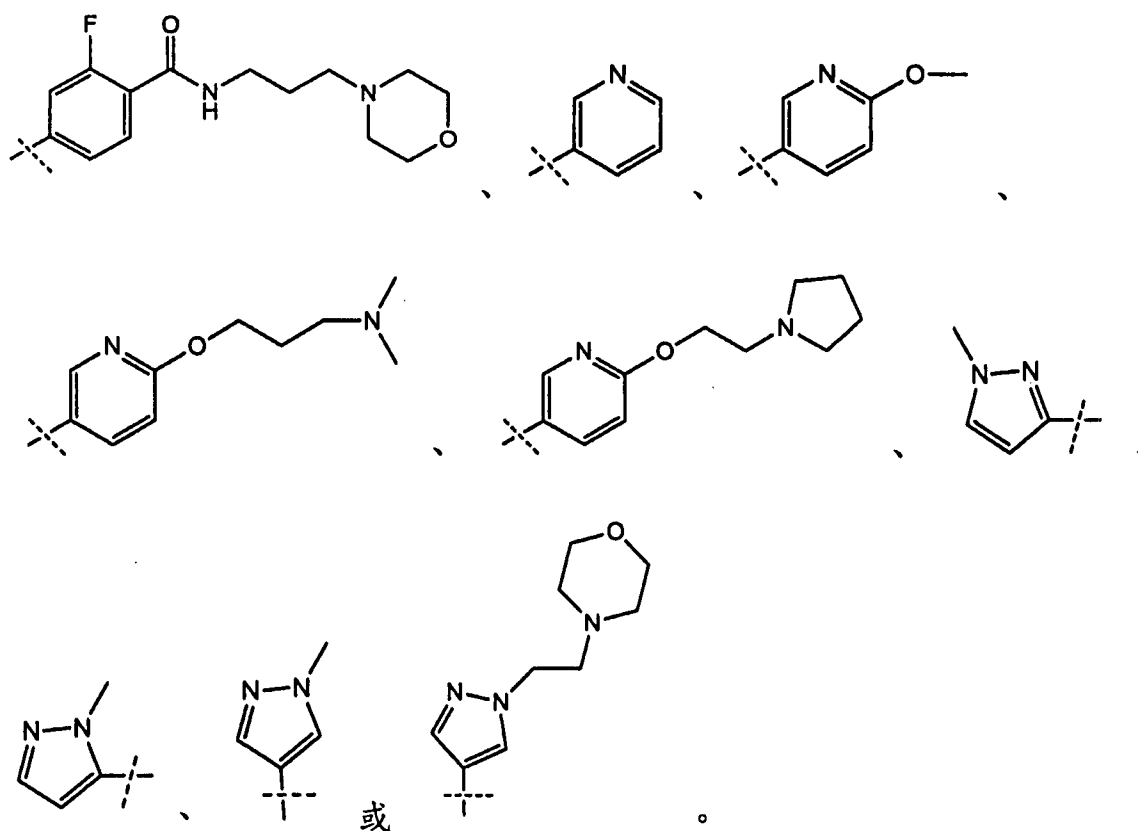
H；視情況經一或多個OH取代之 C_1 - C_4 烷基；視情況經 $-NR^9R^{11}$ 取代之 C_1 - C_4 烷氧基；F；Br； $-C(O)NHR^{11}$ ；苯基；或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-5至6員雜環基；其中該苯基及 $-(C_0$ - C_4 烷基)-5至6員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代。

實施例16：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^2 為苯基或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-5至6員雜環基，其各自視情況經一個、兩個或三個 Z^a 取代基取代。

實施例17：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^2 為苯基或5或6員雜環基，其各自視情況經一個、兩個或三個 Z^a 取代基取代。

實施例18：根據實施例1至15中任一項之式(I)化合物，其中 R^2 為H、F、Br、





實施例 19：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R³ 為 H；視情況經一或多個 OH、-NR⁹R¹¹ 或 C₁-C₄ 烷氧基取代之 C₁-C₄ 烷基；C₁-C₄ 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、-NR⁹R¹¹ 或 C₁-C₄ 烷氧基取代之 C₂-C₆ 炔基；C₃-C₆ 環烷基；-(C₁-C₄ 烷基)-C₃-C₈ 環烷基；視情況經一或多個鹵素、-NR⁹R¹¹ 或 OH 取代之 -C₁-C₄ 烷氧基；OH；CN；鹵素；-(C₀-C₄ 烷基)-NR⁹R¹¹；-(C₀-C₄ 烷基)-CO₂R¹⁵；-(C₀-C₄ 烷基)-C(O)NR⁹R¹¹；-(C₀-C₄ 烷基)-C₆ 芳基；或 -(C₀-C₄ 烷基)-5 至 6 員雜環基；其中該 C₃-C₆ 環烷基、-(C₀-C₄ 烷基)-C₆ 芳基及 -(C₀-C₄ 烷基)-5 至 6 員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代。

實施例 20：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R³ 為 H；視情況經一或多個 OH 或 -NR⁹R¹¹ 取代之 C₁-C₄ 烷基；C₁-C₄ 鹵烷基；C₃-C₆ 環烷基；視情況經一或多個鹵素

或 $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-(\text{C}_0\text{-C}_4\text{烷基})\text{-C(O)NR}^{19}\text{R}^{21}$ ；苯基；或-5至6員雜環基，其中該 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、苯基及5至6員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代。

實施例21：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^3 為H； $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基； $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-\text{C(O)NR}^9\text{R}^{11}$ ；苯基或-5至6員雜環基；其中該苯基及5至6員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代。

實施例22：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^3 為H； $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基； $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基；鹵素或 $-\text{C(O)NR}^9\text{R}^{11}$ 。

實施例23：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^3 為H。

實施例24：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^4 為H。

實施例25：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^5 為H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基。

實施例26：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^5 為H或甲基。

實施例27：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^5 為H。

實施例28：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^4 為H且 R^5 為H。

實施例29：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^6 為視情況經 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基； $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷

基； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_3-C_6\text{環烷基}$ ；視情況經一或多個鹵素原子取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ； $-NR^{19}R^{21}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}\text{芳基}$ 或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3\text{至}14\text{員雜環基}$ ；其中該環烷基、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}\text{芳基}$ 及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3\text{至}14\text{員雜環基}$ 各自視情況經一或多個Z取代基取代。

實施例30：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^6 為視情況經一或多個 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 取代之 $C_1-C_6\text{烷基}$ ； $C_1-C_6\text{鹵烷基}$ ； $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6\text{環烷基}$ ；視情況經一或多個鹵素原子取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ； $-NR^{19}R^{21}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該 $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6\text{環烷基}$ 、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}\text{芳基}$ 及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ 各自視情況經一或多個Z取代基取代。

實施例31：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^6 為視情況經 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 取代之 $C_1-C_6\text{烷基}$ ； $-(C_0-C_2\text{烷基})-C_3-C_6\text{環烷基}$ ； $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ； $-C_6-C_{10}\text{芳基}$ 或 $-(C_0-C_2\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該 $-(C_0-C_2\text{烷基})-C_3-C_6\text{環烷基}$ 、 $-(C_0-C_2\text{烷基})-C_6-C_{10}\text{芳基}$ 及 $-(C_0-C_2\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ 各自視情況經一或多個Z取代基取代。

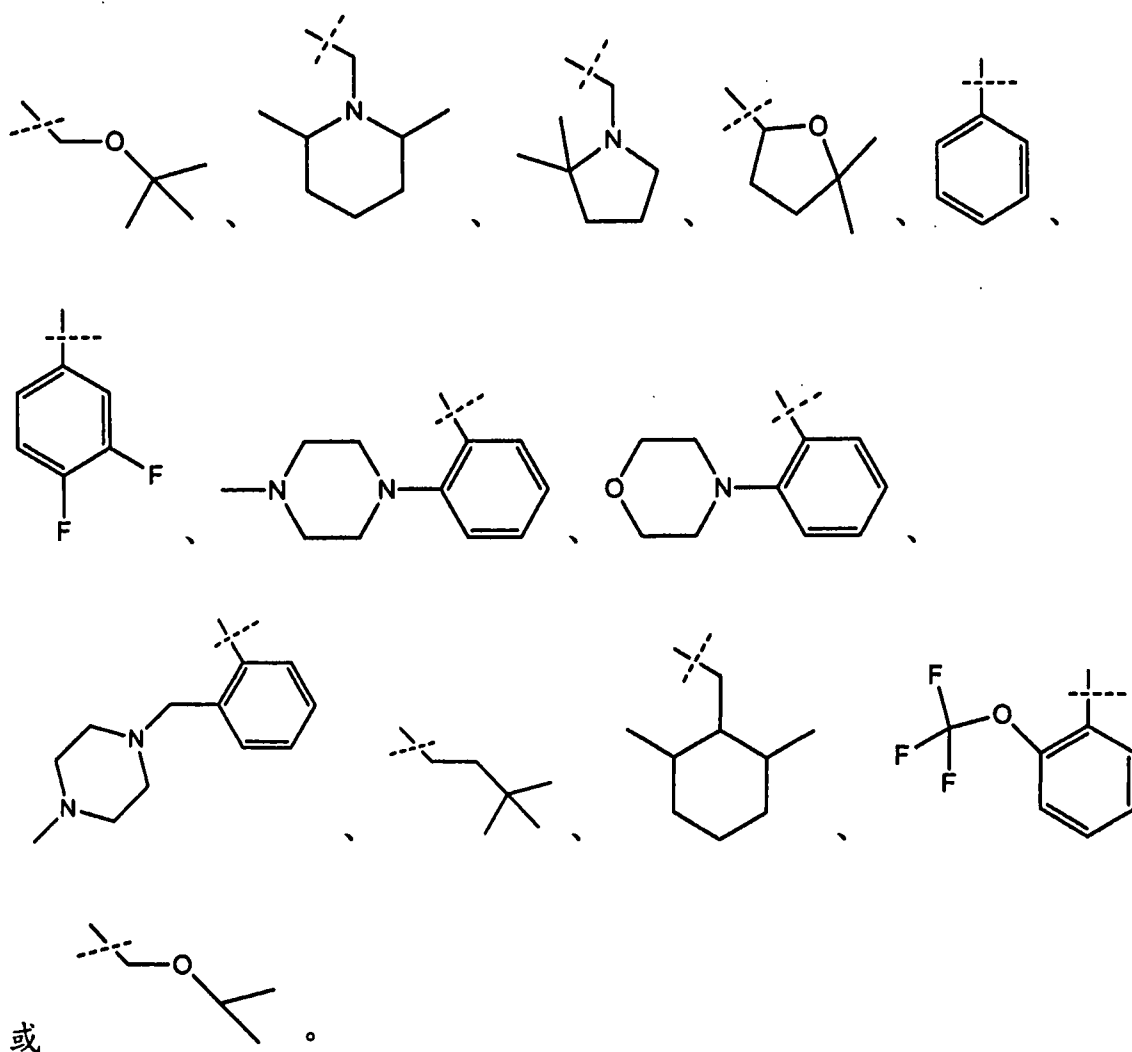
實施例32：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中 R^6 為視情況經 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 取代之 $C_1-C_6\text{烷基}$ ； $-(C_0-C_1\text{烷基})-\text{環己基}$ ； 苯基 或 $-(C_0-C_1\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該 $-(C_0-C_1\text{烷基})-\text{環己基}$ 、 苯基 及 $-(C_0-C_1\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ 各自視情況經一或多個Z取代基取代。

實施例33：根據實施例1至30中任一項之式(I)化合物，其

中 R^6 為視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_4 烷基；
 苯基； C_1 - C_4 鹵烷基；四氫呋喃；吡咯啉、 $-\text{CH}_2$ -吡咯啉
 或 $-\text{CH}_2$ -哌啉；其中該苯基、四氫呋喃、吡咯啉、 $-\text{CH}_2$ -吡
 咯啉及 $-\text{CH}_2$ -哌啉各自視情況經一或多個 Z 取代基取代。

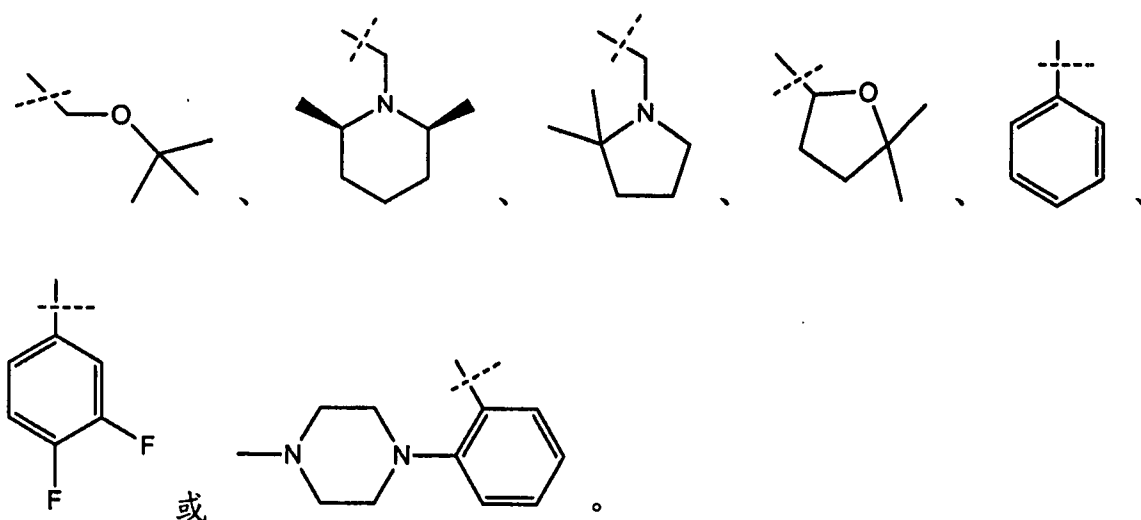
實施例 34：根據實施例 1 至 30 中任一項之式 (I) 化合物，其
 中 R^6 為 $-(C_0$ - C_2 烷基)-5 至 6 員雜環基，其視情況經一個、兩
 個或三個 Z 取代基取代。

實施例 35：根據實施例 1 至 30 中任一項之式 (I) 化合物，其
 中 R^6 為



實施例 36：根據實施例 1 至 30 中任一項之式 (I) 化合物，其

中 R^6 為



實施例37：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中各 Z^a 獨立地為OH； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6\text{芳基}$ ； $-O-C_6\text{芳基}$ ；視情況經一或多個OH、CN或 $-NR^{19a}R^{21a}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷基}$ ； $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ ；視情況經一或多個OH、 $-CO_2R^{19a}$ 、 $-NR^{19a}R^{21a}$ 或 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ； $-NR^{18a}C(O)R^{21a}$ ； $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$ ； $-NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$ ； $-NR^{19a}R^{21a}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C(O)OR^{18a}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C(O)R^{19a}$ ；側氧基；CN； NO_2 ；鹵素或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-4\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6\text{芳基}$ 、 $-O-C_6\text{芳基}$ 及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-4\text{至}6\text{員雜環基}$ 各自視情況經鹵素、 $C_1-C_4\text{烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ 或視情況經一或多個鹵素取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 取代。

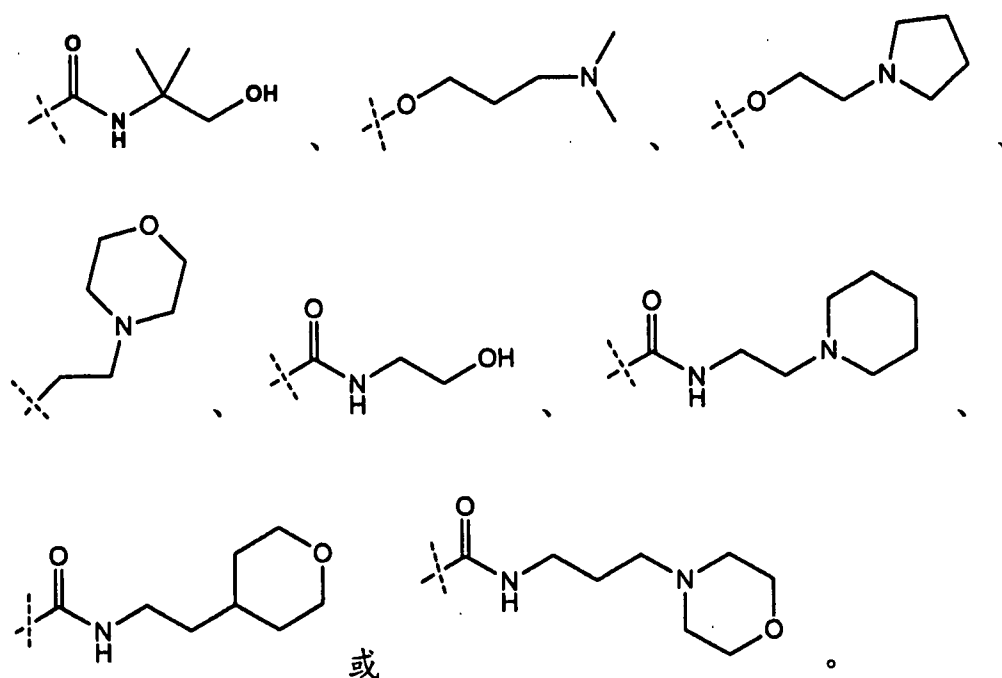
實施例38：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中各 Z^a 獨立地為OH；視情況經一或多個OH或 $-NR^{19a}R^{21a}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷基}$ ； $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ ；視情況經一或多個OH、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 或 $-NR^{19a}R^{21a}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ； $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$ ；

CN；鹵素或 $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -4至6員雜環基；其中該 $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -4至6員雜環基各自視情況經鹵素、 C_1-C_4 鹵烷基或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1-C_4 烷氧基取代。

實施例39：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中各 Z^a 獨立地為視情況經一或多個OH或 $-NR^{19a}R^{21a}$ 取代之 C_1-C_4 烷基； C_1-C_4 鹵烷基；視情況經一或多個OH、 C_1-C_4 烷氧基或 $-NR^{19a}R^{21a}$ 取代之 C_1-C_4 烷氧基； $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$ ；鹵素或 $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -4至6員雜環基；其中該 $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -4至6員雜環基視情況經鹵素、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵烷基取代。

實施例40：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中各 Z^a 獨立地為視情況經一或多個OH或 $-NR^{19a}R^{21a}$ 取代之 C_1-C_4 烷基。

實施例41：根據實施例1至39中任一項之式(I)化合物，其中各 Z^a 獨立地為氟、溴、氯、甲基、甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、



實施例42：根據任何前述實施例之式(I)化合物，其中各 Z

獨立地為 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6\text{芳基}$ ； $-O-C_6\text{芳基}$ ；視情況經一或多個 CN 或 $-NR^{19}R^{21}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷基}$ ； $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ ；視情況經一或多個 $-NR^{19}R^{21}$ 或 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ； $-NR^{19}R^{21}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C(O)R^{19}$ ； CN ；鹵素或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-4\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6\text{芳基}$ 、 $-O-C_6\text{芳基}$ 及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-4\text{至}6\text{員雜環基}$ 各自視情況經鹵素、 $C_1-C_4\text{烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ 或視情況經一或多個鹵素取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 取代。

實施例 43：根據任何前述實施例之式 (I) 化合物，其中各 Z 獨立地為視情況經一或多個 NH_2 取代之 $C_1-C_4\text{烷基}$ ； $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ ；視情況經一或多個 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 或 $-NR^{19}R^{21}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ； CN ；鹵素或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-4\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該 $-(C_0-C_4\text{烷基})-4\text{至}6\text{員雜環基}$ 視情況經鹵素、 $C_1-C_4\text{烷基}$ 、 $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ 或視情況經一或多個鹵素取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 取代。

實施例 44：根據任何前述實施例之式 (I) 化合物，其中各 Z 獨立地為 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、鹵素、 $C_1-C_4\text{烷基}$ 或 $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ 。

實施例 45：根據任何前述實施例之式 (I) 化合物，其中 R^9 與 R^{11} 各自獨立地為 H ；視情況經 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 或 OH 取代之 $C_1-C_6\text{烷基}$ ； $C_1-C_6\text{鹵烷基}$ ； $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6\text{環烷基}$ ；視情況經一或多個選自 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ 及鹵素之基團取代之 $(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}\text{芳基}$ ；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 及 $C(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 之基團取代之 $-(C_0-C_4\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ 。

實施例 46：根據實施例 1 至 44 中任一項之式 (I) 化合物，其中 R^9 與 R^{11} 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 6 員雜環基，該雜環基包括 0 至 3 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；苯基；5 至 10 員雜環基； C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基；視情況經一或多個 OH 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基；及 $C(O)OC_1$ - C_6 烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代。

實施例 47：根據任何前述實施例之式 (I) 化合物，其中 R^{15} 為 H； C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基； C_3 - C_{10} 環烷基； $-(-C_1-C_4 \text{ 烷基})-C_3-C_8$ 環烷基； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基或 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-3$ 至 14 員雜環基；其中該 C_3 - C_{10} 環烷基、 $-(-C_1-C_4 \text{ 烷基})-C_3-C_8$ 環烷基、 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-3$ 至 14 員雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代。

實施例 48：根據任何前述實施例之式 (I) 化合物，其中 R^{15} 為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

實施例 49：根據任何前述實施例之式 (I) 化合物，其中 R^{18} 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

實施例 50：根據任何前述實施例之式 (I) 化合物，其中 R^{19} 與 R^{21} 各自獨立地為視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1 \text{ 烷基})-C_3-C_6$ 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0-C_4 \text{ 烷基})$ -芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $(C_0-C_4 \text{ 烷$

基)-5至6員雜環基。

實施例 51：根據實施例 1 至 49 中任一項之式 (I) 化合物，其中 R^{19} 與 R^{21} 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 6 員雜環基，該雜環基包括 0 至 3 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素；苯基；5 至 10 員雜環基； C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基；視情況經一或多個 OH 或 C_1 - C_4 烷氧基及 $C(O)OC_1$ - C_6 烷基取代之 C_1 - C_6 烷氧基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代。

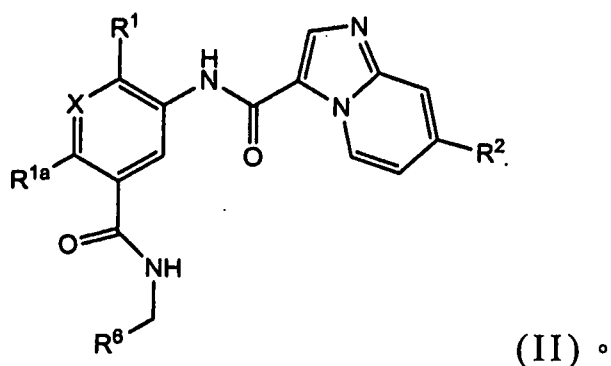
實施例 52：根據任何前述實施例之式 (I) 化合物，其中 R^{18a} 獨立地為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

實施例 53：根據任何前述實施例之式 (I) 化合物，其中 R^{19a} 與 R^{21a} 各自獨立地為 H；視情況經 C_1 - C_4 烷氧基或 OH 取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0$ - C_1 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)-芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)-5 至 6 員雜環基。

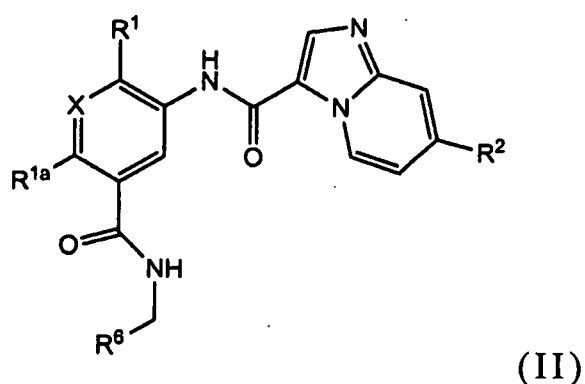
實施例 54：根據實施例 1 至 52 中任一項之式 (I) 化合物，其中 R^{19a} 與 R^{21a} 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 6 員雜環基，該雜環基包括 0 至 3 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；苯基；5 至 10 員雜環基； C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基；視情況經一或多個 OH 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基；

及 $C(O)OC_1-C_6$ 烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

實施例 55：根據任何前述實施例之式 (I) 化合物，其中該等化合物由式 II 表示：



實施例 56：式 (II) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



其中

R^1 為 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、CN 或鹵素；

R^{1a} 為 H、鹵素、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵烷基；

X 為 N 或 CH；

R^2 為 H；視情況經一或多個 OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_1-C_4 烷基； C_1-C_4 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_2-C_6 炔基； C_3-C_6 環烷

基； $-(C_1-C_4\text{烷基})-C_3-C_6\text{環烷基}$ ；視情況經一或多個鹵素、 $-NR^9R^{11}$ 或OH取代之 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ ；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4\text{烷基})-NR^9R^{11}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-CO_2R^{15}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C(O)NR^9R^{11}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}\text{芳基}$ ；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3\text{至}14\text{員雜環基}$ ；其中該 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}\text{芳基}$ 及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3\text{至}14\text{員雜環基}$ 各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代；

R^6 為視情況經一或多個 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 取代之 $C_1-C_6\text{烷基}$ ； $C_1-C_6\text{鹵烷基}$ ； $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6\text{環烷基}$ ；視情況經一或多個鹵素原子取代之 $C_1-C_6\text{烷氧基}$ ； $-NR^{19}R^{21}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{10}\text{芳基}$ ；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-5\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該 $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6\text{環烷基}$ 、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}\text{芳基}$ 及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3\text{至}14\text{員雜環基}$ 各自視情況經一或多個Z取代基取代；

各 Z^a 獨立地為OH；視情況經一或多個OH或 NH_2 取代之 $C_1-C_4\text{烷基}$ ； $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ ；視情況經一或多個OH、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 或 $-NR^{19a}R^{21a}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ； $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$ ；CN；鹵素或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-4\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該雜環基視情況經鹵素、視情況經一或多個鹵素原子取代之 $C_1-C_4\text{烷基}$ 或視情況經一或多個鹵素取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 取代；

各Z獨立地為視情況經一或多個 NH_2 取代之 $C_1-C_4\text{烷基}$ ； $C_1-C_4\text{鹵烷基}$ ；視情況經一或多個 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 或 $-NR^{19}R^{21}$ 取代之 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ ；CN；鹵素或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-4\text{至}6\text{員雜環基}$ ；其中該雜環基含有至少一個選自N、O及S之雜原

子，其中該雜環基視情況經鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基取代；

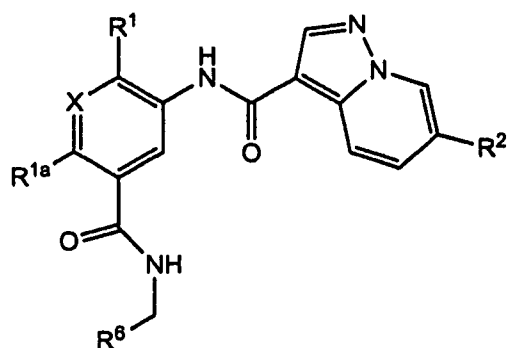
R^9 與 R^{11} 各自獨立地為H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基或OH取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6$ 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基之基團取代之 $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -5至6員雜環基；

R^{15} 為H或 C_1 - C_4 烷基；

R^{19} 與 R^{21} 各自獨立地為視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6$ 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基及 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基之基團取代之 $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -5至6員雜環基；

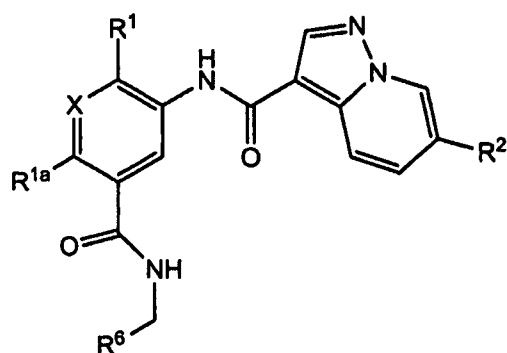
R^{19a} 與 R^{21a} 各自獨立地為H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基或OH取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6$ 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0-C_4\text{烷基})$ -芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1-C_6$ 烷基之基團取代之 $(C_0-C_4\text{烷基})$ -5至6員雜環基。

實施例57：根據實施例1至54中任一項之式(I)化合物，其中該等化合物由式(III)表示：



(III)。

實施例 58：式 (III) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III)

其中

R^1 為 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、CN 或鹵素；

R^{1a} 為 H、鹵素、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基；

X 為 N 或 CH；

R^2 為 H；視情況經一或多個 OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_2 - C_6 炔基； C_3 - C_6 環烷基； $-(C_1$ - C_4 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個鹵素、 $-NR^9R^{11}$ 或 OH 取代之 C_1 - C_4 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-(C_0$ - C_4 烷基)- $-NR^9R^{11}$ ； $-(C_0$ - C_4 烷基)- CO_2R^{15} ； $-(C_0$ - C_4 烷基)- $C(O)NR^9R^{11}$ ； $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或 $-(C_0$ - C_4

烷基)-3至14員雜環基；其中該C₃-C₆環烷基、-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基及-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基各自視情況經一或多個Z^a取代基取代；

R⁶為視情況經一或多個C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷基；C₁-C₄鹵烷基；-(C₀-C₁烷基)-C₃-C₆環烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷氧基；-NR¹⁹R²¹；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₀芳基或-(C₀-C₄烷基)-5至6員雜環基；其中該-(C₀-C₁烷基)-C₃-C₆環烷基、-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₀芳基及-(C₀-C₄烷基)-5至6員雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；

各Z^a獨立地為OH；視情況經一或多個OH或NH₂取代之C₁-C₄烷基；C₁-C₄烷基；C₁-C₄鹵烷基；視情況經一或多個OH、C₁-C₄烷氧基或-NR^{19a}R^{21a}取代之C₁-C₄烷氧基；-C(O)NR^{19a}R^{21a}；CN；鹵素或-(C₀-C₄烷基)-4至6員雜環基；其中該雜環基視情況經鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基或視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₄烷氧基取代；

各Z獨立地為視情況經一或多個NH₂取代之C₁-C₄烷基；C₁-C₄烷基；C₁-C₄鹵烷基；視情況經一或多個C₁-C₄烷氧基或-NR¹⁹R²¹取代之C₁-C₄烷氧基；CN、鹵素或-(C₀-C₄烷基)-4至6員雜環基；其中該雜環基視情況經鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基或視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₄烷氧基取代；

R⁹與R¹¹各自獨立地為H；視情況經一或多個C₁-C₄烷氧基或OH取代之C₁-C₆烷基；C₁-C₆鹵烷基；-(C₀-C₁烷基)-C₃-C₆

環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $-C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $-(C_0$ - C_4 烷基)-5至6員雜環基；

R^{15} 為 H 或 C_1 - C_4 烷基；

R^{19} 與 R^{21} 各自獨立地為視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0$ - C_1 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基及 $-C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $-(C_0$ - C_4 烷基)-5至6員雜環基；

R^{19a} 與 R^{21a} 各自獨立地為 H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基或 OH 取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0$ - C_1 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)-芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)-5至6員雜環基。

實施例 59：根據任何前述實施例之式 (I)、(II) 或 (III) 化合物，其中 X、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Z、 Z^a 、 R^{15} 、 R^{18} 、 R^{19} 及 R^{19a} 為由上文實施例或下文實例部分所定義者。

實施例 60：式 (I) 化合物，其係選自：

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

7-(3-氟-4-(2-羥乙基胺甲醯基)苯基)-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

7-溴-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)-7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(4-氟-2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)-7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

7-(4-(胺基甲基)苯基)-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲酯基)-2-氟苯基)-7-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺；

N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲酯基)-2-氟苯基)-7-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺；

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲酯基)苯基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺；

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲酯基)苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酯胺；

1-(2-(4-氟-3-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺基)苄酯胺基)乙基)-2,6-順-二甲基哌啶；

N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲酯基)-2-氟苯基)-6-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酯胺；

N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲酯基)苯基)-7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺；

1-甲基-4-(2-((6-甲基-5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺基)菸鹼酯胺基)甲基)苯基)哌嗪；

7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸{5-[2-(2,6-順-二甲基-哌啶-1-基)-乙基胺甲酯基]-2-氟-苯基}-酯胺；

N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲酯基)-2-氟苯基)-7-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯

胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(6-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-(哌啶-1-基)乙基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(3-(N-嗎啉基)丙基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲鹽基)-2-氟苯

基)-7-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲酰基)-2-氟苄基)-7-(1-(3-(二甲胺基)丙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-((5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基胺甲酰基)-2-氟苄基)-7-(5-((四氢-2H-哌喃-4-基胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

(S)-N-(5-(((5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基)胺甲酰基)-2-氟苄基)-7-(5-(((2-氟乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

(R)-N-(5-(((5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基)胺甲酰基)-2-氟苄基)-7-(5-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

(R)-7-(5-((第三丁基胺基)甲基)吡啶-3-基)-N-(5-(((5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基)胺甲酰基)-2-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲酰基)-2-氟苄基)-7-(6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-((2-(第三丁氧基)乙基)胺甲酰基)-2-氟苄基)-7-(6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-(((5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基)胺甲酰基)-2-氟苄基)-7-(6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(3-羟基-3-甲基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-(哌啶-1-基)乙基胺甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-((2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基)胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-((1R,2R)-2-羟基环己基胺甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(1-羟基-2-甲基丙-2-基胺甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲酰基)-2-甲基

吡啶-3-基)-6-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(3-(N-嗎啉基)丙基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

7-(3-氟-4-(2-氟乙基胺甲鹽基)苯基)-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(3-氟-5-(2-羥乙基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺；

(S)-N-(2-氟-5-(2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)乙基胺甲鹽基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(2-氟-5-((2-(3-丙基吡咯啶-1-基)乙基)胺甲鹽基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

(R)-N-(2-氟-5-((2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)乙基)胺

甲 醯基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲 醯胺；

N-(5-((2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲 醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲 醯胺；

N-(2-氟-5-((2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲 醯基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲 醯胺；

N-(5-((2-(第三丁基(甲基)胺基)乙基)胺甲 醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲 醯胺；

N-(5-((2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基)胺甲 醯基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲 醯胺；

N-(5-((2-(丁基(乙基)胺基)乙基)胺甲 醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-((2-羥乙基)胺甲 醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲 醯胺；

7-(3-氟-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲 醯基)苯基)-N-(2-氟-5-((2-(3-丙基吡咯啶-1-基)乙基)胺甲 醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲 醯胺；

N-(5-((2-(3,3-二甲基(N-嗎啶基))乙基)胺甲 醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲 醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲 醯胺；

(R)-7-(3-氟-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲 醯基)苯基)-

N-(2-氟-5-((2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)乙基)胺甲醚基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醚胺；

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醚基)-2-氟苯基)-7-(6-((2-(二甲胺基)乙基)胺甲醚基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醚胺；

N-(5-((2-(2,2-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲醚基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醚胺；

N-(5-((2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲醚基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醚胺；

N-(5-((2-((2S,3R)-2,3-二乙基氮雜環丁烷-1-基)乙基)胺甲醚基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醚胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醚基)-2-氟苯基)-7-(6-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醚胺；

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醚基)-2-氟苯基)-7-(6-((甲基(苄乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醚胺；

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醚基)-2-氟苯基)-7-(6-((甲基(苄乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醚胺；

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醚基)-2-氟苯基)-7-(5-((甲胺

基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

7-(5-((環己基胺基)甲基)吡啶-3-基)-N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；及

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(5-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例 61：式(I)化合物，其係選自：

N-(5-((2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲醯基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺；

7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸{5-[2-(2,6-順-二甲基-哌啶-1-基)-乙基胺甲醯基]-2-氟-苯基}-醯胺；及

N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明之個別化合物為下文實例部分中所列舉之彼等化合物，其呈游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽形式。

如本文所用，術語「光學異構體」或「立體異構體」係指對於本發明之給定化合物而言可存在之各種立體異構組態中之任一者且包括幾何異構體。應瞭解，取代基可連接於碳原子之對掌性中心處。術語「對掌性」係指具有與其鏡像搭配物不重疊性之分子，而術語「非對掌性」係指與其鏡像搭配物可重疊之分子。因此，本發明包括化合物之對映異構體、非對映異構體或外消旋體。「對映異構體」為一對彼此呈不重疊鏡像之立體異構體。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。該術語在合適時用於指定外消旋混合物。「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子，但彼此不為鏡像之立體異構體。根據Cahn-Ingold-Prelog R-S系統指定絕對立體化學。當化合物為純對映異構體時，各對掌性碳處之立體化學可由R或S指定。絕對組態未知之解析化合物可視其在鈉D線波長下使平面偏振光旋轉之方向(右旋或左旋)而指定為(+)或(-)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或軸且因此可產生根據絕對立體化學可定義為(R)-或(S)-之對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式。

視起始物質及程序之選擇而定，化合物可以一種可能異構體或其混合物形式存在，例如呈純光學異構體形式，或呈異構體混合物形式，諸如外消旋體及非對映異構體混合

物，此取決於不對稱碳原子之數目。本發明意欲包括所有該等可能異構體，包括外消旋混合物、非對映異構混合物及光學純形式。可使用對掌性合成組元或對掌性試劑來製備或使用習知技術來解析光學活性(*R*)-及(*S*)-異構體。若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z組態。若化合物含有經二取代之環烷基，則環烷基取代可具有順式或反式組態。亦意欲包括所有互變異構形式。

如本文所用，術語「鹽」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」特定言之包括「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及特性且通常在生物學或其他方面合乎需要之鹽。在許多狀況下，本發明之化合物由於存在胺基及/或羧基或其類似基團而能夠形成酸之鹽及/或鹼之鹽。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可由無機酸及有機酸來形成，例如乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶甲酸鹽、茶磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥茶酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二

酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

鹽可源自於之無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸。

鹽可源自於之有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、L-酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、4-羥基苯甲酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、磺基水楊酸、L-麩胺酸、馬尿酸、菸鹼酸、己二酸、糖精及其類似酸。醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機及有機鹼來形成。

鹽可源自於之無機鹼包括例如銨鹽及來自週期表第I行至第XII行之金屬。在某些實施例中，鹽係自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅產生；特定言之適合鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

鹽可源自於之有機鹼包括例如一級、二級及三級胺；經取代之胺，包括天然產生之經取代之胺；環胺；鹼性離子交換樹脂及其類似物。某些有機胺包括異丙胺、苺星(benzathine)、膽茶鹼(cholinate)、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺(meglumine)、哌嗪及緩血酸胺(tromethamine)。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自鹼性或酸性部分來合成。一般而言，該等鹽可藉由使該等化合物之游離酸形式與化學計量之量的適當鹼(諸如Na、Ca、Mg或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應或藉由使該等化合物之游離鹼形式與化學計量之量的

適當酸反應來製備。該等反應通常在水中或在有機溶劑中或在二者之混合物中進行。一般而言，在可實行時，需要使用非水性介質，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。其他適合鹽之清單可見於例如以下文獻中：

「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；及 Stahl 與 Wermuth之「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

本文中給出之任何式亦意欲表示化合物之未標記形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文中給出之式描述之結構，例外之處在於一或多個原子經具有選定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的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括如本文定義之各種經同位素標記之化合物，例如其中存在放射性同位素(諸如 ^3H 及 ^{14}C)或其中存在非放射性同位素(諸如 ^2H 及 ^{13}C)之化合物。該等經同位素標記之化合物適用於代謝研究(使用 ^{14}C)；反應動力學研究(例如使用 ^2H 或 ^3H)；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析；或患者之放射性治療。特定言之， ^{18}F 或經標記之化合物可能特別合乎PET或SPECT研究之需要。經同位素標記之式(I)化合物一

般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由與隨附實例及製備中所述類似之方法，使用適當經同位素標記之試劑代替上文採用之未標記試劑來製備。

另外，以較重同位素，尤其用氘(亦即 ^2H 或D)進行取代可提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減小或治療指數改良。應瞭解，在此情形下，氘被視為式(I)化合物之取代基。該種較重同位素(尤其為氘)之濃度可由同位素增濃因數來定義。如本文所用之術語「同位素增濃因數」意謂指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。若本發明化合物中之取代基經指定為氘，則該化合物中各指定氘原子之同位素增濃因數為至少3500(各指定氘原子上52.5%氘併入)、至少4000(60%氘併入)、至少4500(67.5%氘併入)、至少5000(75%氘併入)、至少5500(82.5%氘併入)、至少6000(90%氘併入)、至少6333.3(95%氘併入)、至少6466.7(97%氘併入)、至少6600(99%氘併入)或至少6633.3(99.5%氘併入)。

符合本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶溶劑可經同位素取代(例如， D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO)之彼等溶劑合物。

本發明之化合物(亦即含有能夠充當氫鍵供體及/或受體之基團的式(I)、式(II)或式(III)化合物)能夠與適合之共晶體形成劑形成共晶體。該等共晶體可藉由已知共晶體形成程序自式(I)、式(II)或式(III)化合物來製備。該等程序包括研磨、加熱、共昇華、共熔融、或在結晶條件下在溶液

中使式(I)、式(II)或式(III)化合物與共晶體形成劑接觸且分離由此形成之共晶體。適合之共晶體形成劑包括 WO 2004/078163 中所述之彼等形成劑。因此，本發明另外提供包含式(I)、式(II)或式(III)化合物之共晶體。

如本文所用，如熟習此項技術者已知，術語「醫藥學上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗料、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗細菌劑、抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料及其類似物及其組合(例如參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版。Mack Printing Company, 1990, 第1289-1329頁)。除了在任何習知載劑與活性成分不相容之情況下以外，涵蓋其在治療或醫藥組合物中之用途。

術語本發明化合物之「治療有效量」係指將引發個體之生物或醫學反應，例如降低或抑制酶或蛋白活性、或減輕症狀、緩解病況、減緩或延遲疾病進展或預防疾病等的本發明化合物之量。在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物在投與個體時可有效於(1)至少部分緩解、抑制、預防及/或減輕(i)由 PDGFR 介導、或(ii)與 PDGFR 活性相關、或(iii)特徵在於 PDGFR 活性(正常或異常)之病況或病症或疾病；或(2)降低或抑制 PDGFR 活性的量。在另一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物在投與細胞、或組織、或非細胞生物材

料或介質時可有效於至少部分地降低或抑制PDGFR活性的量。

如本文所用，術語「個體」係指動物。動物通常為哺乳動物。個體亦係指例如靈長類動物(例如人類，男性或女性)、母牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚類、鳥類及其類似物。在某些實施例中，個體為靈長類動物。在其他實施例中，個體為人類。

如本文所用，術語「抑制(inhibit)」、「抑制(inhibition)」或「抑制(inhibiting)」係指減輕或制止既定病況、症狀或病症或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

如本文所用，在一個實施例中，術語「治療」任何疾病或病症係指緩解疾病或病症(亦即減緩或阻止或減慢疾病或其至少一種臨床症狀的進展)。在另一實施例中，「治療」係指緩解或改善至少一個身體參數，包括患者無法辨識之參數。在另一實施例中，「治療」係指在身體上(例如可辨識症狀之穩定)、生理上(例如身體參數之穩定)或兩方面調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療」係指預防或延遲疾病或病症的發作或發展或進展。

如本文所用，若個體在生物學、醫學或生活品質方面將受益於治療，則該個體「需要」該治療。

除非本文中另作說明或與上下文明顯相矛盾，否則如本文所用，本發明上下文中(尤其在申請專利範圍之上下文中)所用之術語「一」、「該」及類似術語應解釋為包括單數及複數。

除非本文另外指出或上下文明顯相矛盾，否則本文所述之所有方法均可以任何適合順序進行。使用本文所提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」)僅意欲較佳地說明本發明，且不對另外所主張之本發明之範疇造成限制。

本發明化合物之任何不對稱原子(例如碳或其類似物)可呈外消旋或對映異構增濃形式，例如(R)-、(S)-或(R,S)-組態。在某些實施例中，各不對稱原子之(R)-或(S)-組態具有至少50%對映異構過量、至少60%對映異構過量、至少70%對映異構過量、至少80%對映異構過量、至少90%對映異構過量、至少95%對映異構過量或至少99%對映異構過量。若可能，則具有不飽和雙鍵之原子處的取代基可以順式(Z)或反式(E)形式存在。

因此，如本文所用，本發明化合物可呈可能異構體、旋轉異構體、滯轉異構體、互變異構體或其混合物中之一種形式，例如呈實質上純的幾何(順式或反式)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋體或其混合物。

基於成分之物理化學差異，例如藉由層析法及/或分步結晶法，可將任何所得之異構體混合物分離為純的或實質上純的幾何異構體或光學異構體、非對映異構體、外消旋體。

任何所得之最終產物或中間物之外消旋體均可藉由已知方法解析為光學對映體，例如藉由分離由光學活性酸或鹼所獲得之其非對映異構鹽且釋放光學活性酸性或鹼性化合

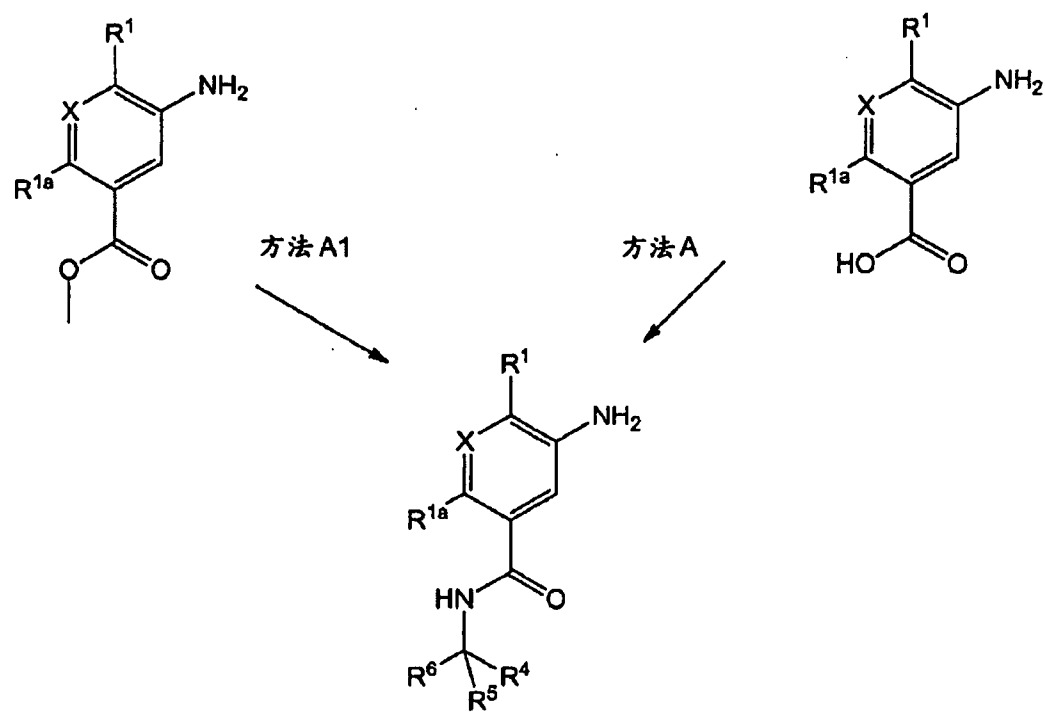
物來達成。詳言之，鹼性部分因此可用於將本發明化合物解析為其光學對映體，例如藉由使由光學活性酸(例如酒石酸、二苄醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-O,O'-對甲苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽分步結晶。亦可藉由對掌性層析法，例如使用對掌性吸附劑之高壓液相層析法(HPLC)來解析外消旋產物。

另外，本發明之化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式獲得或包括其結晶所用之其他溶劑。本發明之化合物可固性地或有意地與醫藥學上可接受之溶劑(包括水)形成溶劑合物；因此，本發明意欲涵蓋溶合形式及非溶合形式。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)與一或多個溶劑分子之分子複合物。該等溶劑分子為醫藥技術中常用之溶劑分子，已知其對於接受者無害，例如為水、乙醇及其類似物。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。

一般合成流程

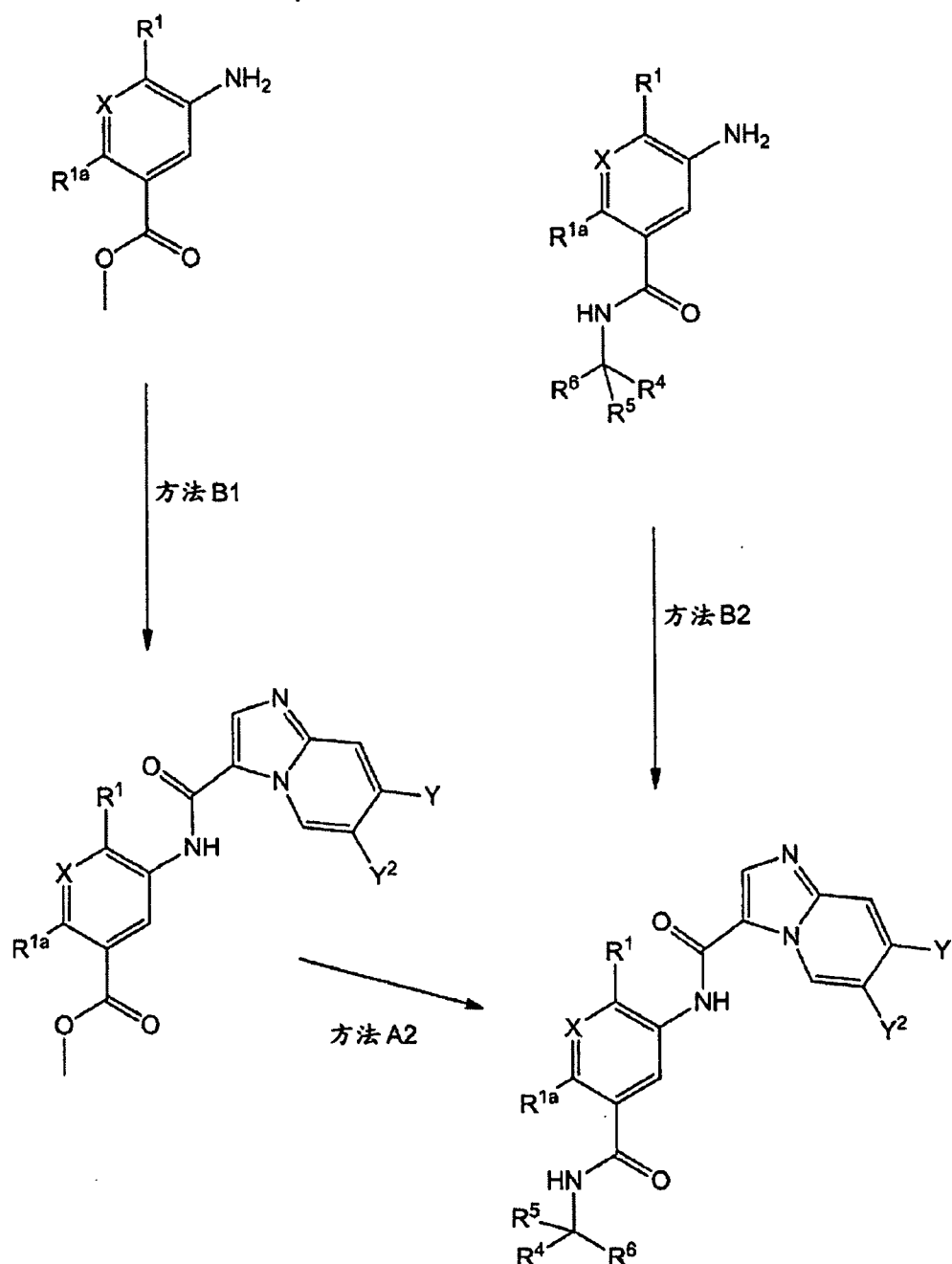
本發明之化合物可藉由下文之一般合成路徑來合成，其特定實例在實例中更詳細地加以描述。

流程 1. 方法 A 及 A1



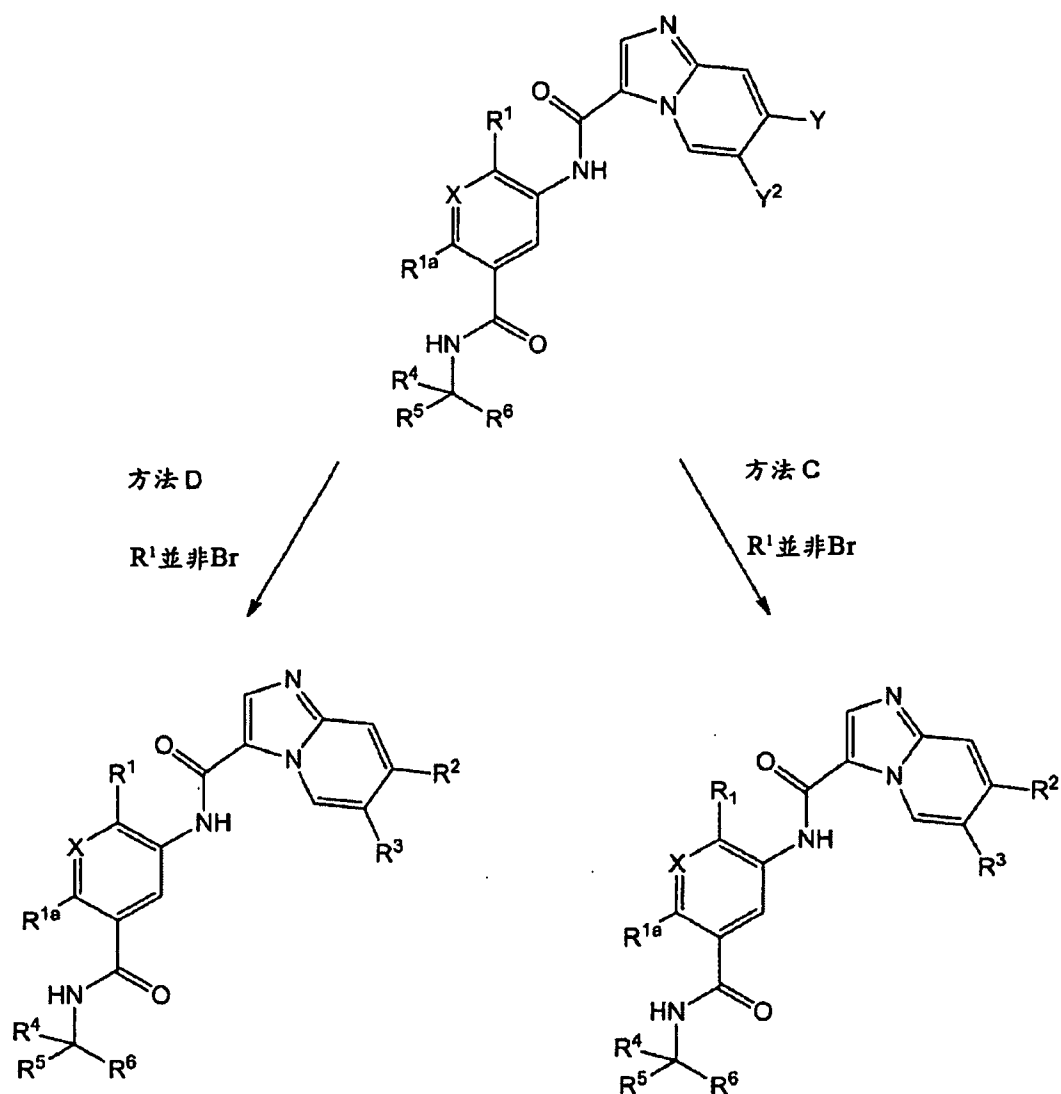
在流程中，展示使用方法 A 或方法 A1 形成醯胺鍵。方法 A 為醯胺偶合。方法 A1 為 TBD 偶合。該醯胺形成引入 R^6 部分。X、 R^1 、 R^{1a} 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如本文中所定義。

流程2. 咪唑并吡啶



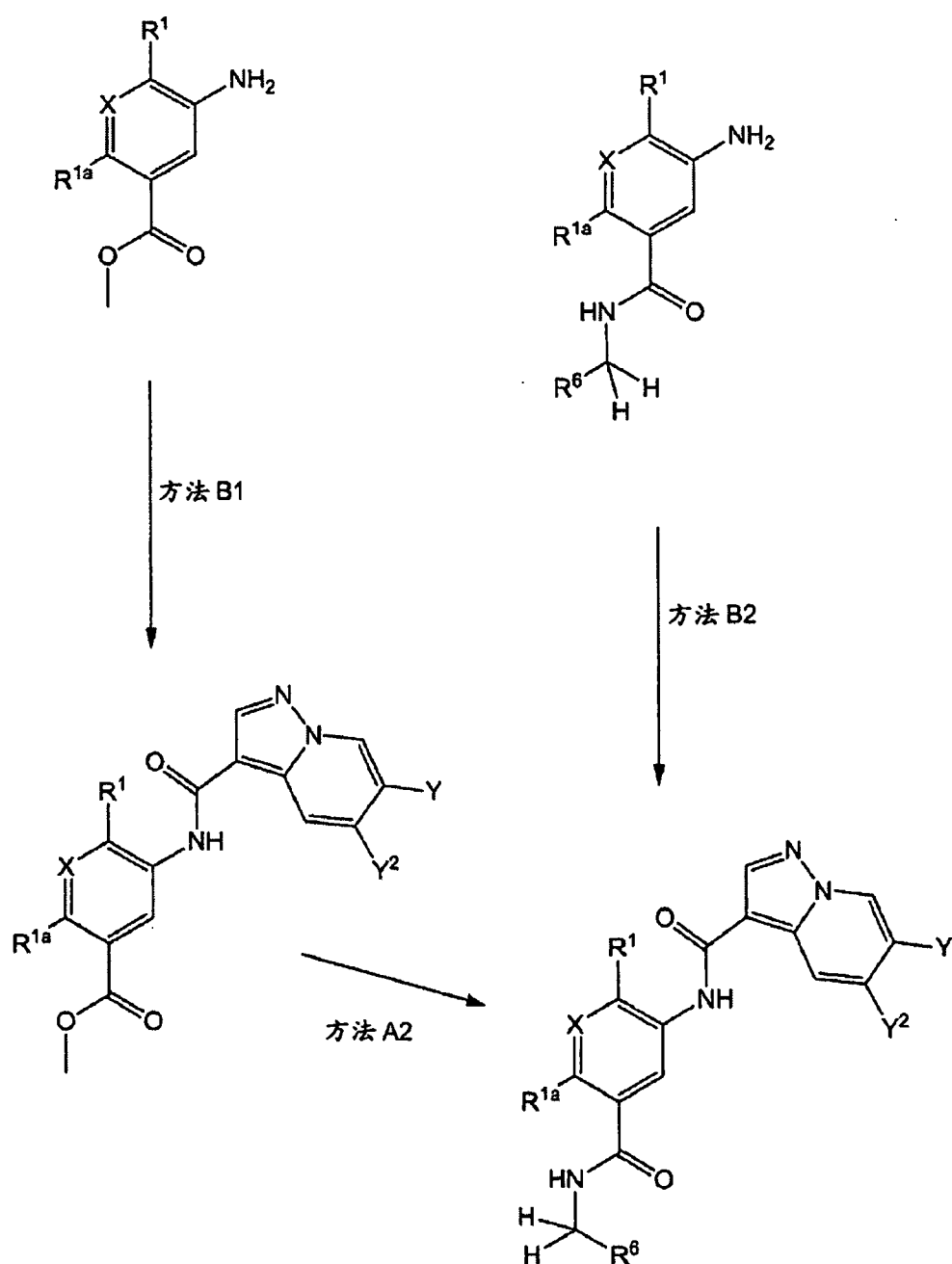
在流程2中，展示使用方法B1及方法B2形成苯胺氮處之醯胺鍵。方法B1及方法B2係使用酸氯化物之苯胺醯胺偶合。另外，流程2展示使用方法A2形成醯胺鍵以引入 R^6 部分，方法A2為醯胺偶合。 Y 與 Y^2 中之一者為鹵素(諸如溴)且 Y 與 Y^2 中之一者為氫。 X 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如本文中所定義。

流程 3.



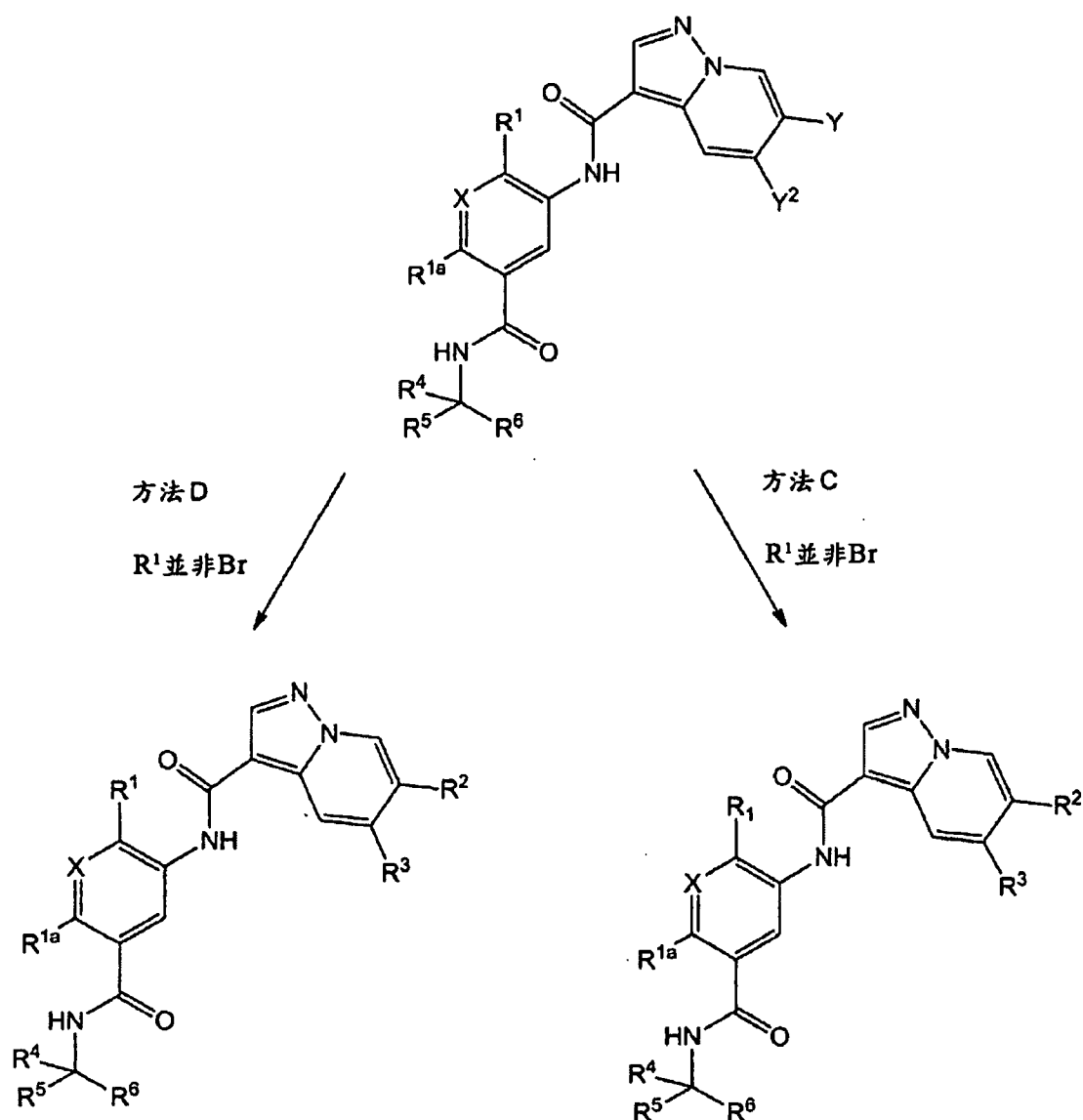
在流程3中，展示使用方法C或方法D在Y或Y²處引入R²及/或R³，作為取代反應。方法C係鈴木反應(Suzuki reaction)以在R²或R³處偶合芳基。方法D係根岸反應(Negishi reaction)以在R²或R³處偶合烷基。在此反應中，R¹不可為溴。Y與Y²中之一者為鹵素(諸如溴)且Y與Y²中之一者為氫。X、R¹、R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵及R⁶如本文中所定義。

流程 4. 吡唑并吡啶



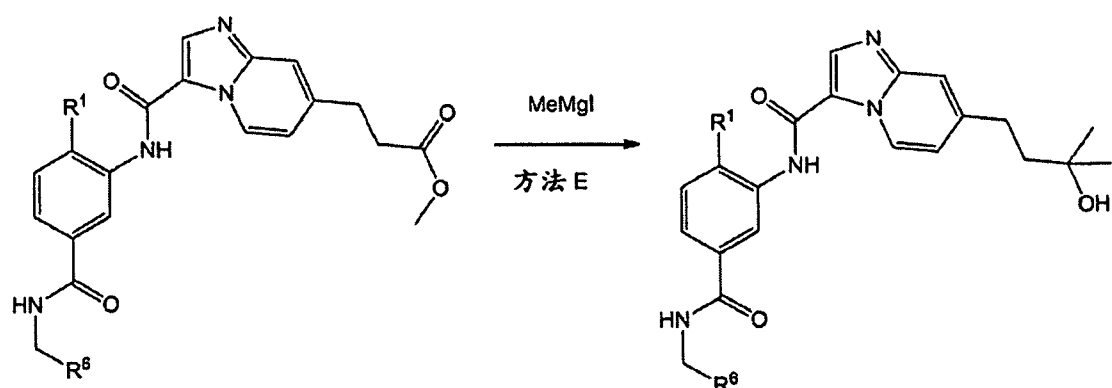
在流程4中，展示使用方法B1及方法B2形成苯胺氮處之醯胺鍵。方法B1及方法B2係使用酸氯化物之苯胺醯胺偶合。另外，流程2展示使用方法A2形成醯胺鍵以引入 R^6 部分，方法A2為醯胺偶合。 Y 與 Y^2 中之一者為鹵素(諸如溴)且 Y 與 Y^2 中之一者為氫。 X 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如本文中所定義。

流程 5.



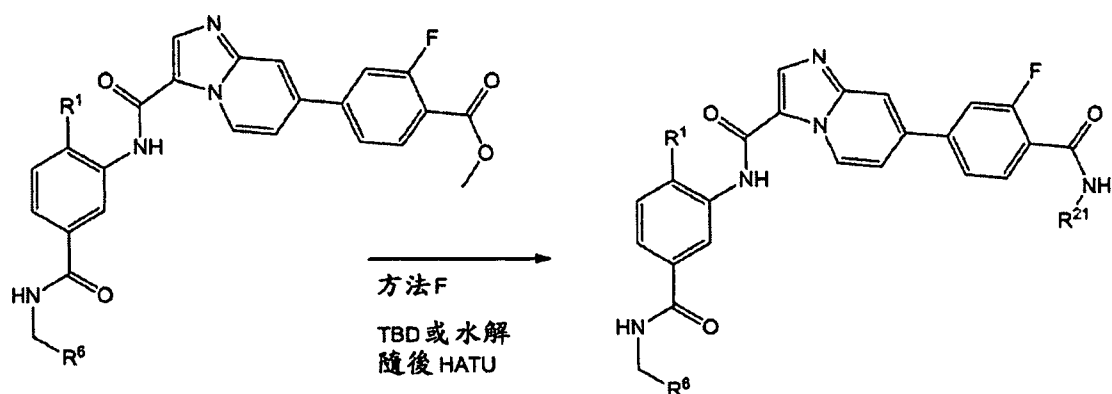
在流程 5 中，展示使用方法 C 或方法 D 在 Y 或 Y² 處引入 R² 及 / 或 R³，作為取代反應。方法 C 係鈴木反應以在 R² 或 R³ 處偶合芳基。方法 D 係根岸反應以在 R² 或 R³ 處偶合烷基。在此反應中，R¹ 不可為溴。Y 與 Y² 中之一者為鹵素（諸如溴）且 Y 與 Y² 中之一者為氫。X、R¹、R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 如本文中所定義。

流程 6



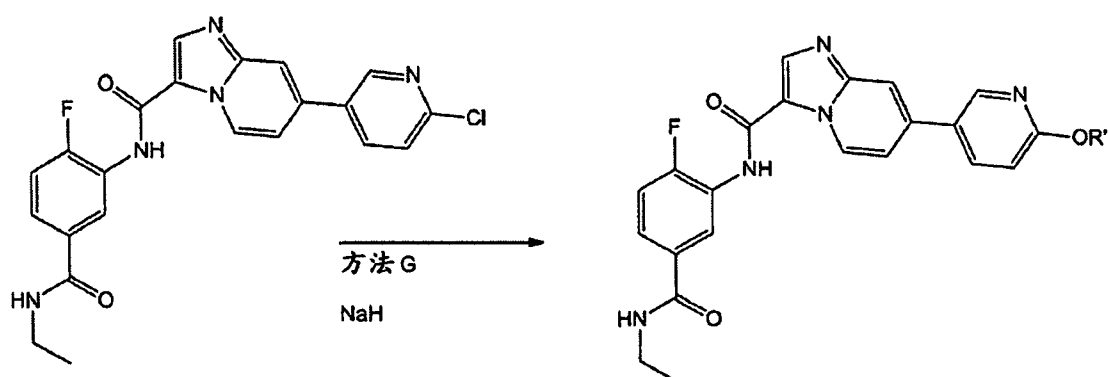
在流程 6 中，展示使用方法 E(格氏加成 (Grignard addition))在酯基 α 位引入烷基以形成三級醇。 R^1 與 R^6 如本文中所定義。

流程 7



在流程 7 中，展示使用方法 F 自酯基引入醯胺鍵。方法 F 為 TBD 反應。 R^1 、 R^6 及 R^{21} 如本文中所定義。

流程 8



在流程8中，展示使用方法G引入烷氧基部分。方法G為鹵素之親核性置換。R'為視情況經一或多個OH、 $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{21}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基。R¹、R⁶、R¹⁸、R¹⁹及R²¹如本文中所定義。

本發明另外包括本發明方法之任何變型，其中將可於任何階段獲得之中間產物用作起始材料且進行其餘步驟，或其中該等起始材料係在反應條件下當場形成，或其中該等反應組分係以其鹽或光學純物質之形式使用。

本發明化合物及中間物亦可根據熟習此項技術者一般已知之方法彼此轉化。

在本文範疇內，除非上下文另外說明，否則只有不為本發明化合物之特定所要最終產物之組分的容易移除之基團才稱作「保護基」。該等保護基對官能基之保護、保護基本身及其裂解反應例如描述於以下標準參考文獻中，諸如 J. F. W. McOmie，「Protective Groups in Organic Chemistry」，Plenum Press，London及New York 1973；T. W. Greene及P. G. M. Wuts，「Protective Groups in Organic Synthesis」，第三版，Wiley，New York 1999；「The Peptides」，第3卷（編者：E. Gross及J. Meienhofer），Academic Press，London及New York 1981；「Methoden der organischen Chemie」(Methods of Organic Chemistry)，Houben Weyl，第4版，第15/I卷，Georg Thieme Verlag，Stuttgart 1974；H.-D. Jakubke 及 H. Jeschkeit，「Aminosäuren, Peptide, Proteine」(Amino acids, Peptides,

Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach及 Basel 1982; 及 Jochen Lehmann 「Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate」 (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。保護基之特徵在於其可易於例如藉由溶劑分解、還原、光解或者在生理學條件下(例如藉由酶裂解)移除(亦即, 不會發生不當的次要反應)。

具有至少一個成鹽基團的本發明化合物之鹽可以熟習此項技術者已知之方式來製備。舉例而言, 具有酸基的本發明化合物之鹽可例如藉由用以下物質處理化合物而形成: 金屬化合物, 諸如適合有機羧酸之鹼金屬鹽, 例如 2-乙基己酸之鈉鹽; 有機鹼金屬或鹼土金屬化合物, 諸如相應氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽, 諸如鈉或鉀之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽; 相應鈣化合物或氫或適合之有機胺, 較佳使用化學計量或僅稍微過量之成鹽劑。本發明化合物之酸加成鹽以習用方式獲得, 例如藉由用酸或適合之陰離子交換劑處理化合物來獲得。可例如藉由例如以弱鹼將鹽(諸如酸加成鹽)中和至等電點或藉由以離子交換劑處理來形成含有酸及鹼成鹽基團(例如游離羧基及游離胺基)之本發明化合物之內鹽。

可根據熟習此項技術者已知之方法將鹽轉化為游離化合物。金屬及銨鹽可例如藉由用適合之酸處理而轉化, 且酸加成鹽可例如藉由用適合之鹼性試劑處理而轉化。

根據本發明可獲得之異構體混合物可以熟習此項技術者

已知之方式分離成個別異構體；非對映異構體可例如藉由在多相溶劑混合物之間分配、再結晶及/或層析分離(例如經矽膠)或藉由例如經逆相管柱中壓液相層析來分離，且外消旋體可例如藉由與光學純成鹽試劑形成鹽且分離由此可獲得之非對映異構體的混合物(例如藉助於分步結晶，或藉由經光學活性管柱物質層析)來分離。

中間物及最終產物可根據標準方法，例如使用層析法、分配法、(再)結晶法及其類似方法來處理及/或純化。

以下一般適用於本文之上文及下文提及之所有方法。

所有上述方法步驟均可在熟習此項技術者已知之反應條件下進行，包括特定提及之反應條件，在溶劑或稀釋劑(包括例如對所用試劑呈惰性且能溶解所用試劑之溶劑或稀釋劑)不存在或通常在其存在下，在催化劑、縮合劑或中和劑(例如離子交換劑，諸如陽離子交換劑，例如呈H⁺形式，視反應及/或反應物之性質而定)不存在或存在下，在低溫、常溫或高溫下(例如在約-100°C至約190°C之溫度範圍內，包括例如約-80°C至約150°C，例如在-80°C至-60°C下，在室溫下，在-20°C至40°C下或在回流溫度下)，在大氣壓下或在封閉容器中(適當時處於壓力下)，及/或在惰性氛圍中(例如在氫氣或氮氣氛圍下)。

在反應之所有階段，例如類似於在「其他方法步驟」下所述之方法，所形成之異構體混合物可分離成個別異構體，例如非對映異構體或對映異構體，或分離成任何所要之異構體混合物，例如外消旋體或非對映異構體之混合

物。

除非在對方法的描述中另外說明，否則彼等適於任何特定反應之溶劑可選自的溶劑包括特定提及之彼等溶劑，或例如為水；酯類，諸如低碳烷基-低碳烷酸酯，例如乙酸乙酯；醚類，諸如脂族醚類，例如乙醚，或環醚，例如四氫呋喃或二噁烷；液態芳族烴，諸如苯或甲苯；醇類，諸如甲醇、乙醇或1-丙醇或2-丙醇；腈類，諸如乙腈；鹵代烴，例如二氯甲烷或氯仿；醯胺類，諸如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺；鹼類，諸如雜環氮鹼，例如吡啶或*N*-甲基吡咯啶-2-酮；羧酸酐類，諸如低碳烷酸酐，例如乙酸酐；環烴、直鏈烴或分支鏈烴，諸如環己烷、己烷或異戊烷、甲基環己烷；或彼等溶劑之混合物，例如水溶液。該等溶劑混合物亦可用於例如藉由層析或分配之處理。

化合物(包括其鹽)亦可以水合物形式獲得，或其晶體可例如包括用於結晶之溶劑。可存在不同結晶形態。

本發明亦係關於使用可在方法之任何階段作為中間物獲得之化合物作為起始物質且進行剩餘方法步驟，或其中起始物質在反應條件下形成或以衍生物形式(例如以經保護形式或以鹽形式)使用，或在方法條件下產生可藉由本發明方法獲得之化合物且在其原位進一步處理之彼等形式的方法。

用於合成本發明化合物之所有起始物質、建構嵌段、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑市場有售或可藉由一般熟習此項技術者已知之有機合成方法而產生(Houben-

Weyl 第 4 版。1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第 21 卷)。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑。醫藥組合物可針對特定投藥途徑來調配，諸如口服、非經腸投藥及直腸投藥等。另外，本發明之醫藥組合物可製備為固體形式(包括(但不限於)膠囊、錠劑、藥丸、顆粒劑、散劑或栓劑)或液體形式(包括(但不限於)溶液、懸浮液或乳液)。醫藥組合物可經受習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知情性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑，以及佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑及緩衝劑等。

醫藥組合物通常為錠劑或明膠膠囊，其包含活性成分以及

a)稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素及/或甘胺酸；

b)潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑而言亦包含

c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙炔吡咯啉酮；若需要

d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、褐藻酸或其鈉鹽或起泡混合物；及/或

e)吸附劑、著色劑、香料及甜味劑。

錠劑可根據此項技術中已知之方法經薄膜塗覆或腸衣塗覆。

適合口服之組合物包括有效量之以下形式本發明化合

物：錠劑、口含劑、水性或油性懸浮液、可分散散劑或顆粒、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑。根據此項技術中已知用於製造醫藥組合物之任何方法來製備意欲口服使用之組合物，且該等組合物可含有一或多種選自由以下各物組成之群之藥劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供醫藥學上精緻且可口之製劑。錠劑可含有活性成分與適於製造錠劑之無毒性的醫藥學上可接受之賦形劑的混合物。舉例而言，該等賦形劑為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，例如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑為未經塗覆或由已知技術經塗覆以延遲在胃腸道中崩解及吸收，且藉此提供較長時期之持續作用。舉例而言，可採用時間延遲物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用於口服使用之調配物可以其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合之硬明膠膠囊形式或以其中活性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合之軟明膠膠囊形式存在。

某些可注射組合物為等張水溶液或懸浮液，且栓劑宜自脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經滅菌且/或含有佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。另外，其亦可含有其他具治療價值之物質。該等組合物係分別根據習知混合、粒化或塗覆方法來製備，且含有約0.1-75%或含有約

1-50%之活性成分。

用於經皮施用之適合組合物包括有效量之本發明化合物及適合載劑。適於經皮傳遞之載劑包括可吸收之藥理學上可接受之溶劑，以有助於穿過宿主皮膚。舉例而言，經皮裝置為繃帶形式，其包含襯底部件、含有視情況具有載劑之化合物之貯器、視情況包含可依控制及預定速率長期傳遞化合物給宿主皮膚的速率控制障壁、及使裝置固定在皮膚上之構件。

用於局部施用(例如對皮膚及眼睛)之適合組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳霜、凝膠或例如藉由氣霧劑或其類似物傳遞之可噴灑調配物。該等局部傳遞系統尤其適皮施用至皮膚，例如用於治療皮膚癌，例如以日霜、洗劑、噴霧及其類似物用於預防性用途。因此，其尤其適用於此項技術中熟知之局部(包括化妝)調配物。該等物質可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所用，局部施用法亦係有關吸入或鼻內施用。其可以便利地呈乾粉形式(單獨、混合物形式(例如與乳糖之乾式摻合物)或混合組分粒子(例如與磷脂))從乾粉吸入器傳送，或呈氣霧劑噴霧型式從使用或不使用適合推進劑之壓力容器、泵、噴灑器、霧化器或噴霧器傳送。

當呈可吸入形式之活性成分為氣霧劑組合物時，該吸入裝置可為具有配接閥以傳遞計量之劑量(諸如10至100 μl ，例如25至50 μl)組合物之氣霧劑小瓶，亦即稱作計量劑量吸入器之裝置。熟習吸入治療技術者熟知適合之該等氣霧

劑小瓶及使其中在壓力下含有氣霧劑組合物之程序。舉例而言，氣霧劑組合物可自有塗層罐投與，例如在EP-A-0642992中所述。當可吸入形式之活性成分為可霧化之含水、有機或含水/有機懸浮液時，吸入裝置可為已知霧化器，例如習知氣動霧化器(諸如噴氣式霧化器)或超音波霧化器，其例如可含有1至50 ml、通常1至10 ml懸浮液；或手持式霧化器，有時稱作軟式薄霧或軟式噴霧吸入器，例如電動控制裝置(諸如AERx(Aradigm, US)或Aerodose(Aerogen)或機械裝置(諸如RESPIMAT(Boehringer Ingelheim)霧化器，其可產生比習知霧化器小得多之霧化體積(例如10至100 μ l))。當可吸入形式之活性成分為細粉狀顆粒形式時，吸入裝置例如可為經配接以自含有包含劑量單位(A)及/或(B)之乾粉的膠囊或泡殼傳遞乾粉之乾粉吸入裝置，或經配接以例如每次致動傳遞3-25 mg包含劑量單位(A)及/或(B)之乾粉的多劑量乾粉吸入(MDPI)裝置。乾粉組合物較佳含有稀釋劑或載劑(諸如乳糖)及有助於防止產品效能由於潮濕而惡化之化合物(例如，硬脂酸鎂)。適合之該等乾粉吸入裝置包括以下中揭示之裝置：US 3991761(包括AEROLIZER™裝置)、WO 05/113042、WO 97/20589(包括CERTIHALER™裝置)、WO 97/30743(包括TWISTHALER™裝置)及WO 05/37353(包括GYROHALER™裝置)。

本發明亦包括(A)可吸入形式的游離形式之本發明藥劑或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；(B)包含可吸入形式之該種化合物以及可吸入形式之醫藥學上可接受之載劑

的可吸入藥物；(C)包含可吸入形式之該種化合物連同吸入裝置之醫藥產品；及(D)含有可吸入形式之該種化合物的吸入裝置。

用於實踐本發明之本發明藥劑的劑量無疑將視例如待治療之特定病況、所要效應及投藥模式而改變。一般而言，用於吸入投藥之適合每日劑量為0.0001至30 mg/kg級別，通常為每位患者0.01至10 mg，而對於口服而言，適合之每日劑量為0.01至100 mg/kg級別。

本發明進一步提供包含本發明化合物作為活性成分之無水醫藥組合物及劑型，因為水可促進某些化合物降解。

本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成分且在低水分或低濕氣條件下製備。可製備無水醫藥組合物且以維持其無水性質之方式儲存。因此，無水組合物係使用已知可防止暴露於水之材料包裝，以使得其可包括在適合之處方套組中。適合封裝之實例包括(但不限於)氣密密封之箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、泡殼包裝及條狀包裝。

本發明進一步提供醫藥組合物及劑型，其包含一或多種降低作為活性成分之本發明化合物之分解速率的藥劑。本文中稱為「穩定劑」之該等藥劑包括(但不限於)諸如抗壞血酸之抗氧化劑、pH緩衝劑或鹽緩衝劑等。

本發明化合物可與一或多種其他治療劑同時、在其之前或之後投與。本發明化合物可藉由相同或不同投藥途徑單獨投與，或與其他藥劑在同一醫藥組合物中一起投與。

本發明之另一態樣係關於以下事實：式(I)、(II)或(III)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽具有有益之藥理學活性，且因此適用作藥物。

因此，根據本發明之另一態樣，式(I)、(II)或(III)化合物在前文中描述為藥物。使用式(I)、(II)或(III)化合物抑制PDGF受體介導之生物活性本身係新穎的。因此，式(I)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽為PDGF受體介導之生物活性的抑制劑。吾人特定提供式(I)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療呼吸道病症。

根據本發明之另一態樣，前文描述式(I)化合物用於製造藥物。更特定言之，前文描述用於製造用以抑制PDGF受體介導之生物活性的藥物。本發明之另一態樣為使用式(I)化合物製造用以治療呼吸道病症之藥物。

本文提供之另一態樣為包括治療有效量之式(I)、(II)或(III)化合物或其醫藥學鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。在該等醫藥組合物之某些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內投藥、玻璃體內投藥(intravitreal administration)、肌肉內投藥、口服、直腸投藥、經皮投藥、肺部投藥、吸入投藥、經鼻投藥、局部投藥、眼部投藥或耳部投藥。在其他實施例中，醫藥組合物為錠劑、藥丸、膠囊、液體、吸入劑、鼻噴霧溶液、栓劑、溶液、乳液、軟膏、滴眼劑或滴耳劑之形式。在其他實施例中，該等醫藥組合物另外包括一或多種其他治療劑。

用途及治療方法

本文提供之另一態樣為式(I)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於藉由抑制c-Kit及/或PDGFR激酶活性治療個體病症或疾病之用途，且該用途包括治療有效量之式(I)、(II)或(III)化合物。

本文提供之另一態樣為式(I)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於藉由抑制c-Kit及/或PDGFR激酶活性治療個體病症或疾病之用途，且該用途包括治療有效量之式(I)、(II)或(III)化合物，其中該疾病或病症為肥大細胞相關疾病、呼吸道疾病、發炎性病症、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸道疾病(IBD)、自體免疫病症、代謝疾病、纖維化疾病、皮膚病、心肌肥大(cariac hypertrophy)、其中PDGFR同功異型物已經突變、過表現或活化之肺部或其他組織之癌症、肺動脈高血壓(PAH)或原發性肺動脈高血壓(PPH)。在該態樣之其他實施例中，疾病為哮喘、過敏性鼻炎、肺動脈高血壓(PAH)、肺纖維化、肝纖維化、心肌纖維化、硬皮病、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸道疾病(IBD)、蕁麻疹、皮膚病、I型糖尿病或II型糖尿病。

本文提供之另一態樣為在有此需要之患者中用於治療激酶介導之疾病的用途，且該等用途包括治療有效量之式(I)、(II)或(III)化合物，該激酶係選自c-Kit、PDGFR α 、PDGFR β 、p38、BCR-abl及c-FMS且該疾病為肥大細胞相關疾病、呼吸道疾病、發炎性病症、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸道疾病(IBD)、自體免疫病症、代謝疾病、纖維

化疾病、皮膚病、肺動脈高血壓(PAH)或原發性肺動脈高血壓(PPH)。

在該態樣之某些實施例中，該疾病為哮喘、過敏性鼻炎、肺動脈高血壓(PAH)、肺纖維化、肝纖維化、心肌纖維化、心肌肥大、硬皮病、大腸急躁症(IRS)、發炎性腸道疾病(IRD)、蕁麻疹、皮膚病、I型糖尿病或II型糖尿病。

本文提供之另一態樣為式(I)、(II)或(III)化合物在製造用以治療患者之涉及c-Kit及/或PDGFR激酶之調節作用的疾病或病症之藥物中的用途。

本文提供之另一態樣包括用於治療涉及c-Kit及/或PDGFR激酶之調節作用的疾病或病症之方法，其中該方法包括向需要該治療之系統或個體投與有效量之式(I)、(II)或(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，藉此治療該疾病或病症。在該等方法中，式(I)、(II)或(III)化合物為c-Kit及/或PDGFR激酶之抑制劑。在該等方法之某些實施例中，該等方法包括向細胞或組織系統或向人類或動物個體投與該化合物。在該等方法之某些實施例中，該疾病或病況為代謝疾病、纖維化疾病、心肌肥大、呼吸道疾病、發炎性疾病或病症、皮膚病或自體免疫疾病。在該等方法之某些實施例中，該疾病或病況為哮喘、過敏性鼻炎、大腸急躁症(IRS)、發炎性腸道疾病(IRD)、肺動脈高血壓(PAH)、肺纖維化、肝纖維化、心肌纖維化、硬皮病、蕁麻疹、皮膚病、異位性皮膚炎、I型糖尿病或II型糖

尿病。

在另一實施例中，該疾病係選自呼吸道疾病、發炎性病
症、大腸急躁症(IBS)、發炎性腸道疾病(IBD)、纖維化疾
病、肺動脈高血壓(PAH)及原發性肺動脈高血壓(PPH)。在
其他實施例中，該疾病為哮喘、肺動脈高血壓(PAH)、肺
纖維化、肝纖維化、心肌纖維化或心肌肥大。

醫藥組合物及組合

對於約50-70 kg之個體而言，本發明之醫藥組合物或組
合可為約1-1000 mg活性成分、或約1-500 mg或約1-250 mg
或約1-150 mg或約0.5-100 mg，或約1-50 mg活性成分之單
位劑量。化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量取
決於個體之物種、體重、年齡及個體狀況、經治療之病症
或疾病或其嚴重性。一般熟練之醫師、臨床醫生或獸醫可
容易地確定預防、治療或抑制病症或疾病進程所必需之各
活性成份的有效量。

可有利地使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或其
分離器官、組織及標本經活體外及活體內測試證明上述劑
量特性。本發明化合物可以溶液(例如水溶液)形式經活體
外施用，及例如以懸浮液或水溶液形式經腸、非經腸、有
利地經靜脈內活體內施用。活體外劑量可介於約 10^{-3} 莫耳
與 10^{-9} 莫耳濃度之間。視投藥途徑而定，活體內治療有效
量範圍可在約0.1-500 mg/kg之間，或在約1-100 mg/kg之
間。

本發明化合物之活性可藉由以下活體外及活體內方法來

評估。

醫藥學用途及分析

使用下文所述之適當分析來分析本文提供之式(I)、(II)或(III)化合物以量測其抑制PDGFR激酶之能力：使用Rat A10細胞增殖來評估PDGFR抑制作用。

Rat A10細胞增殖分析

使Rat A10細胞(ATCC)再懸浮於補充有1% FBS及10 ng/mL重組大鼠PDGF-BB的每mL含20,000個細胞之DMEM中。以每孔50 μ L將細胞等分至384個孔中且在37°C下培育4小時。向各孔中添加0.5 μ L於DMSO中按3倍連續稀釋之測試化合物。將該等培養盤返回培育器中再持續68小時。向各孔中添加25 μ L CellTiter-Glo(Promega)且使培養盤在工作台上培育15分鐘。隨後使用CLIPR CCD攝影機(Molecular Devices)讀取螢光。

對於每一化合物而言，使用四參數邏輯方程式，使用針對S型(可變斜率)曲線擬合之非線性回歸分析資料以產生IC₅₀值。

下文實例之化合物在基於Rat A10細胞之分析中一般具有低於10 μ M之PDGFR K_b值。表A提供代表性化合物清單及其IC₅₀值。

表 A.

實例	PDGFR RAT(A10)IC ₅₀ / μ M
1.1	0.009
1.2	0.040

1.4	0.010
1.5	0.004
1.9	0.011
1.10	0.045
1.15	0.007
1.16	0.027
1.19	0.074
1.20	0.013
1.21	0.035
2.1	0.003
2.6	0.016
3.1	0.013
3.2	0.015
3.3	0.01
4.1	0.012
6.1	0.041
7.3	0.002
7.5	0.008
7.6	0.182
8.1	0.004
8.2	0.008
8.4	0.112
9.0	0.003
9.2	0.011
9.4	0.128
9.13	0.007
9.15	0.002

PDGFR抑制劑(包括式(I)、(II)或(III)化合物)亦適合用作與以下各物組合使用之共治療劑：第二藥劑，諸如有機硝酸鹽及NO-供體，諸如硝普鈉、硝化甘油、單硝酸異山梨

酯、二硝酸異山梨酯、嗎斯酮胺(molsidomine)或SIN-1及吸入性NO；抑制環狀單磷酸鳥苷(cGMP)及/或環狀單磷酸腺苷(cAMP)降解之化合物，諸如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4及/或5之抑制劑，尤其為PDE 5抑制劑，諸如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)及他達那非(tadalafil)；鳥苷酸環化酶之NO-非依賴性、但具血紅素依賴性的刺激劑，尤其諸如WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301及WO 03/095451中所述之化合物；鳥苷酸環化酶之NO-及血紅素非依賴性活化劑，尤其諸如WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462及WO 02/070510中所述之化合物；抑制人類嗜中性彈性蛋白酶之化合物，諸如維來司(sivelestat)或DX-890(Reltran)；抑制信號轉導級聯之化合物，諸如酪胺酸激酶及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，詳言之為伊馬替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、索拉非尼(sorafenib)及舒尼替尼(sunitinib)；影響心臟之能量代謝之化合物，例如且較佳為乙莫克舍(etomoxir)、二氯乙酸酯、雷諾嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine)；抗血栓劑，例如且較佳來自包含血小板凝集抑制劑、抗凝血劑或纖溶酶原物質之群；用於降低血壓之活性物質，例如且較佳來自包含鈣拮抗劑、血管收縮素II拮抗劑、ACE抑制劑、內皮素拮抗劑、腎素抑制劑、醛固酮合成酶抑制劑、 α 受體阻斷劑、 β 受體阻斷劑、礦物性皮質素受體拮抗劑、Rho-激酶抑制劑及利尿劑之群；及/或改善脂質代謝

之活性物質，例如且較佳來自包含甲狀腺受體促效劑、膽固醇合成抑制劑(例如且較佳為HMG-CoA-還原酶抑制劑或角鯊烯合成抑制劑)、ACAT抑制劑、CETP抑制劑、MTP抑制劑、PPAR- α 、PPAR- γ 及/或PPAR- δ 促效劑、膽固醇吸收抑制劑、脂肪酶抑制劑、聚合膽汁酸吸收劑、膽汁酸再吸收抑制劑及脂蛋白(A)拮抗劑之群，尤其在治療PAH或諸如前文提及之彼等疾病及病症中，例如作為該等藥物治療活性之增效劑，或作為減低該等藥物之所需劑量或潛在副作用的方式。

詳言之，本發明之一個實施例為包含式(I)、(II)或(III)化合物及第二藥劑之醫藥組合，其中該第二藥劑為PDEV抑制劑或中性肽鏈內切酶抑制劑。

式(I)、(II)或(III)化合物可與第二藥劑混合於固定醫藥組合物中，或其可單獨、在另一藥物物質之前、與其同時或在此之後投與。

PDGFR抑制劑與消炎藥物之其他適用組合為與例如以下之趨化因子受體之拮抗劑的彼等組合：CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，尤其為CCR-5拮抗劑，諸如Schering-Plough拮抗劑SC-351125、SCH-55700及SCH-D；Takeda拮抗劑，諸如*N*-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基-苯基)-5*H*-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-*N,N*-二甲基-2*H*-哌喃-4-氯化銨(TAK-770)；及USP 6,166,037(尤其為請求項18及

19)、WO 00/66558(尤其為請求項8)、WO 00/66559(尤其為請求項9)、WO 04/018425及WO 04/026873中所述之CCR-5拮抗劑。

適合之消炎藥物包括類固醇類，詳言之為糖皮類固醇，諸如布地奈德(budesonide)、二丙酸倍他米松(beclamethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫美他松(mometasone furoate)或WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679(尤其為實例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99及101之彼等物質)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827及WO 04/66920中所述之類固醇類；非類固醇糖皮質激素受體促效劑，諸如DE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935及WO 04/26248中所述之彼等促效劑；LTD4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紫魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast)(Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿洛茶鹼(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM)

CC-10004(Celgene) 、 VM554/UM565(Vernalis) 、 T-440 (Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)及WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607及WO 04/037805中揭示之彼等物質；腺苷A2B受體拮抗劑，諸如WO 02/42298中所述之彼等拮抗劑；及 β -2腎上腺素能受體促效劑、諸如沙丁胺醇(albuterol，salbutamol)、間羥異丙腎上腺素(metaproterenol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其為福莫特羅(formoterol)、卡莫特羅(carmoterol)及其醫藥學上可接受之鹽，及WO 0075114之式(I)化合物(游離形式或鹽或溶劑合物形式，該文獻以引用的方式併入本文中)，較佳為印達特羅(indacaterol)及其醫藥學上可接受之鹽以及WO 04/16601之式(I)化合物(游離形式或鹽或溶劑合物形式)，以及EP 1440966、JP 05025045、WO 93/18007、WO 99/64035、USP 2002/0055651、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO

03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/16578、
WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO
04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、
WO 04/39766、WO 04/45618、WO 04/46083、WO
04/80964、WO 04/108765及WO 04/108676之化合物。

適合之支氣管擴張藥物包括抗膽鹼激導性或抗毒蕈鹼藥劑，詳言之為異丙托溴銨(ipratropium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)、噻托銨鹽及CHF 4226(Chiesi)及葡萄糖吡咯(glycopyrrolate)、以及EP 424021、USP 3,714,357、USP 5,171,744、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422及WO 04/05285中所述之彼等藥劑。

適合之雙重消炎與支氣管擴張藥物包括雙重 β -2腎上腺素能受體促效劑/蕈毒鹼拮抗劑，諸如USP 2004/0167167、WO 04/74246及WO 04/74812中揭示之彼等物質。

適合之抗組織胺藥物包括西替利嗪鹽酸鹽(cetirizine鹽酸鹽)、乙醯胺苯酚、反丁烯二酸氯馬斯汀(clemastine fumarate)、異丙嗪(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及弗克芬德鹽酸鹽(fexofenadine鹽酸鹽)、艾提斯汀(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑斯汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)以及JP 2004107299、

WO 03/099807及WO 04/026841中所揭示之彼等藥物。

因此，本發明包括PDGFR抑制劑與抑制Smad2及Smad3之ALK5及/或ALK4磷酸化之藥劑的組合作為另一態樣。

因此，本發明包括PDGFR抑制劑與作為Rho-激酶抑制劑之第二藥劑的組合作為另一態樣。因此，本發明包括PDGFR抑制劑與作為TPH1拮抗劑之第二藥劑的組合作為另一態樣。

因此，本發明包括PDGFR抑制劑與作為IP受體促效劑之第二藥劑的組合作為另一態樣。

因此，本發明包括PDGFR抑制劑與作為多激酶抑制劑(諸如甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate, Gleevec®)或尼羅替尼(nilotinib))之第二藥劑的組合作為另一態樣。伊馬替尼充當多種酪氨酸激酶之特定抑制劑。其佔據TK活性位點，導致活性減小。體內之TK酶包括胰島素受體。伊馬替尼對Abelson原癌基因、c-Kit及PDGF-R(血小板衍生之生長因子受體)中之TK結構域具特異性。

因此，本發明之一個實施例提供包含式(I)、(II)或(III)化合物或其醫藥學鹽及第二藥劑之醫藥組合，其中該第二藥劑係選自磷酸二酯酶V(PDEV)抑制劑，諸如西地那非或他達那非；中性肽鏈內切酶抑制劑，諸如中性肽鏈內切酶1抑制劑；消炎藥物，包括趨化因子受體拮抗劑；類固醇，包括皮質類固醇，諸如長效皮質類固醇； β_2 -促效劑，包括超長效 β_2 -促效劑；支氣管擴張藥物，包括抗膽鹼激導性或抗毒蕈鹼藥劑，諸如長效毒蕈鹼拮抗劑；雙重消炎及

支氣管擴張藥物，包括雙重 β -2腎上腺素受體促效劑/毒蕈鹼拮抗劑；抗組織胺藥物物質；IP受體促效劑，諸如WO 2012/007539中揭示之彼等促效劑；誘使肺部血管舒張之藥劑；作為色胺酸羥化酶1(TPH1)抑制劑之藥劑；多激酶抑制劑，諸如c-Kit抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊馬替尼(Gleevec®)或尼羅替尼；MAPK(例如，p38)抑制劑；mTOR抑制劑(單獨或與PI3K抑制劑組合)；LPA-1抑制劑；內皮素拮抗劑；利尿劑；醛固酮受體阻斷劑；及內皮素受體阻斷劑。

調配物及投藥

本發明之化合物可藉由任何適當途徑投與，例如以錠劑或膠囊之形式經口投與；非經腸(例如靜脈內)投與；藉由吸入投與，例如在治療發炎性或阻塞性氣管疾病中；經鼻內投與，例如在治療過敏性鼻炎中；局部投與至皮膚，例如在治療異位性皮膚炎中；局部投與至眼睛，例如在治療青光眼中；或經直腸投與，例如在治療發炎性腸道疾病中。

在另一態樣中，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)、(II)或(III)化合物，視情況連同醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。

組合物可含有輔治療劑，諸如上文所述之消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗組織胺藥物或止咳藥物。該等組合物可使用草本製藥技術中已知之習知稀釋劑或賦形劑及技術來

製備。因此，口服劑型可包括錠劑及膠囊。用於局部投藥之調配物可採用乳膏、軟膏、凝膠或經皮傳遞系統(例如貼片)之形式。用於吸入之組合物可包含氣霧劑或其他可霧化調配物或乾粉調配物。

當組合物包含氣霧劑調配物時，其較佳含有例如氫-氟-烷烴(HFA)推進劑(諸如HFA134a或HFA227或該等之混合物)，且可含有一或多種此項技術中已知之共溶劑(諸如乙醇，至多20重量%)及/或一或多種界面活性劑(諸如油酸或脫水山梨糖醇三油酸酯)及/或一或多種膨化劑(諸如乳糖)。當組合物包含乾粉調配物時，其較佳含有例如具有至多10微米之粒徑的式(I)-(III)化合物，視情況連同具有所要粒度分佈之稀釋劑或載劑(諸如乳糖)及有助於防止產品效能由於潮濕而惡化之化合物(例如硬脂酸鎂)。當組合物包含霧化調配物時，其較佳含有例如溶解或懸浮於含水媒劑中之式(I)、(II)或(III)化合物、共溶劑(諸如乙醇或丙二醇)及穩定劑(其可為界面活性劑)。

因此，本發明進一步包括：

(a)可吸入形式之式(I)-(III)化合物，例如在氣霧劑或其他可霧化組合物中或在可吸入顆粒中，例如微粒化形式；

(b)包含可吸入形式之式(I)、(II)或(III)化合物的可吸入藥物；

(c)包含可吸入形式之式(I)、(II)或(III)化合物連同吸入裝置之醫藥產品；及

(d)含有可吸入形式之式(I)、(II)或(III)化合物的吸入裝

置。

用於實踐本發明之式(I)、(II)或(III)化合物的劑量無疑將視例如待治療之特定病況、所要效應及投藥模式而改變。一般而言，用於吸入投藥之適合每日劑量為0.005-10 mg級別，而對於口服而言，適合之每日劑量為0.05-100 mg級別。

本發明包括所有醫藥學上可接受之經同位素標記之式(I)、(II)或(III)化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數、但原子質量或質量數不同於自然界中通常發現之原子質量或質量數的原子置換。

適於包括在本發明化合物中之同位素的實例包括氫同位素，諸如 ^2H 及 ^3H ；碳同位素，諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；氯同位素，諸如 ^{36}Cl ；氟同位素，諸如 ^{18}F ；碘同位素，諸如 ^{123}I 及 ^{125}I ；氮同位素，諸如 ^{13}N 及 ^{15}N ；氧同位素，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；磷同位素，諸如 ^{32}P ；及硫同位素，諸如 ^{35}S 。

經諸如氘(亦即， ^2H)之較重同位素取代可能提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，且因此在某些情況下可能為較佳的。

經同位素標記之式(I)、(II)或(III)化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由與隨附實例及製備中所述之彼等方法類似之方法使用適當經同位素標記之試劑替代先前採用之未經標記的試劑來製備。

式(I)、(II)或(III)化合物可藉由本文實例中所示之一般反應來製備。

參看以下實例，較佳實施例之化合物係使用本文所述之方法或此項技術中已知之其他方法來合成。

應瞭解，根據較佳實施例之有機化合物可展示互變異構現象。由於本說明書中之化學結構僅可表示可能互變異構形式中之一者，因此，應瞭解較佳實施例涵蓋所繪結構之任何互變異構形式。

應瞭解，本發明不限於本文中用於說明所述之實施例，而涵蓋如以上揭示內容範疇內之其所有該等形式。

【實施方式】

藉由以下實例來說明本發明。

實例

一般條件：

在使用電噴霧電離之LCMS系統上進行質譜分析。其為Agilent 1100 HPLC/Micromass平台質譜儀組合或Waters Acquity UPLC加上SQD質譜儀。 $[M+H]^+$ 係指單同位素分子量。

在使用ICON-NMR之開放存取的Bruker AVANCE 400 NMR光譜儀上進行NMR光譜分析。量測298K時之光譜且使用溶劑峰值來參考。

以下實例意欲說明本發明且不應解釋為對其進行限制。溫度以攝氏度表示。若未另外提及，則所有蒸發均係在減壓下、較佳在約15 mm Hg與100 mm Hg(=20-133毫巴)之間進行。最終產物、中間物及起始物質之結構係藉由標準分析方法證實，例如微量分析及光譜特徵(例如MS、IR、

NMR)。所用縮寫為此項技術中之彼等習知縮寫。若未定義，則該等術語具有其通常接受之含義。

縮寫：

aq.	含水
br	寬峰
d	雙重峰
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMAC	二甲基乙醯胺
DMSO	二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
hr	小時
HOBt	羥基苯并三唑
HPLC	高壓液相層析
LC-MS	液相層析與質譜
MeOH	甲醇
MS	質譜
m	多重峰
min	分鐘
ml	毫升
m/z	質荷比
NMR	核磁共振
ppm	每百萬之份數
PEAX	PE-陰離子交換(例如來自 Biotage 之 Isolute®)

PE-AX管柱)

Rt	滯留時間
RT	室溫
s	單重峰
SCX-2	強陽離子交換(例如來自 Biotage 之 Isolute® SCX-2管柱)
t	三重峰
TEA	三乙胺
TBD	2,3,4,6,7,8-六氫-1H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶
THF	四氫呋喃

參看以下實例，較佳實施例之化合物係使用本文所述之方法或此項技術中已知之其他方法來合成。

若適當，較佳實施例之各種起始物質、中間物及化合物可使用諸如沈澱、過濾、結晶、蒸發、蒸餾及層析之習知技術來分離及純化。除非另外描述，否則所有起始物質均自商業供應商獲得且不經進一步純化即使用。鹽可藉由已知成鹽程序自化合物來製備。

應瞭解，根據較佳實施例之有機化合物可展示互變異構現象。由於本說明書中之化學結構僅可表示可能互變異構形式中之一者，因此應瞭解較佳實施例涵蓋所繪結構之任何互變異構形式。

若未另外描述，則分析性HPLC條件如下：

方法 2minLC_v001

管柱 Waters BEH C18 100×2.1 mm，1.7 μm

管柱溫度 50℃

溶離劑 A：H₂O，B：乙腈，兩者均含有0.1% TFA

流動速率 0.7 ml/min

梯度 0.25 min 5% B；5%至95% B在1.00 min內，
0.25 min 95% B

方法2minLC_v002

管柱 Waters BEH C18 50×2.1 mm，1.7 μm

管柱溫度 50℃

溶離劑 A：H₂O，B：MeOH，兩者均含有0.1% TFA

流動速率 0.8 ml/min

梯度 0.20 min 5% B；5%至95% B，在1.30 min內，
0.25 min 95% B

方法2minLC_30_v003

管柱 Waters BEH C18 50×2.1 mm，1.7 μm

管柱溫度 50℃

溶離劑 A：H₂O，B：乙腈，兩者均含有 0.1% TFA

流動速率 0.8 ml/min

梯度 0.25 min 30% B；30%至95% B，在1.00 min
內，0.25 min 95% B

方法10minLC_v003

管柱 Waters BEH C18 50×2.1 mm，1.7 μm

管柱溫度 50℃

溶離劑 A：H₂O，B：乙腈，兩者均含有 0.1% TFA

流動速率 0.8 ml/min

梯度 0.20 min 5% B；5%至95% B，在7.80 min內，
1.00 min 95% B

方法 LowpH_v002

管柱 Phenomenex Gemini C18 50×4.6 mm，3.0 mm

管柱溫度 50℃

溶離劑 A：H₂O，B：MeOH，兩者均含有 0.1% TFA

流動速率 1.0 ml/min

梯度 5%至95% B，在2.0 min內，0.2 min 95% B

方法 A

管柱： Acquity HSS T3 1.8 μm 2.1×50 mm，在50℃下

溶離劑 A： 水+0.05%甲酸+3.75 mM乙酸銨

溶離劑 B： 乙腈+0.04%甲酸

梯度： 2%至98% B，在1.4 min內-流速1.2 ml/min

方法 10 min LC

管柱 Aglient，Poroshell 120 SB-C18 2.7 μm 3.0×50 mm

管柱溫度 30℃

溶離劑 B：H₂O，C：乙腈，兩者均含有 0.1%甲酸

流動速率 0.8 ml/min

梯度 0.50 min 5% C；5%至95% C，在6.50 min內，
95%至5% C，在3 min內

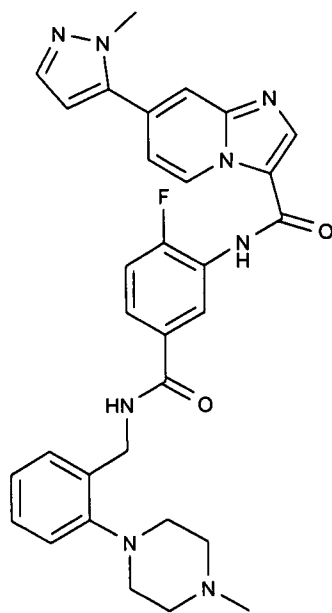
本發明之實例化合物包括：

最終化合物之製備

實例 1.1

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(1-

甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟 1：7-溴-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

將於甲苯(35 ml)中之3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-4-氟苯甲酸甲酯(中間物1A)(1.08 g, 2.75 mmol)、TBD(0.383 g, 2.75 mmol)及(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)甲胺(0.565 g, 2.75 mmol)加熱至80°C持續6 h。添加另一份TBD(0.06 g, 0.431 mmol)及(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)甲胺(0.100 g, 0.487 mmol)且將混合物在80°C下加熱隔夜。添加TBD(0.06 g, 0.431 mmol)且在110°C下繼續加熱隔夜。於真空下移除甲苯且將所得固體分配於碳酸氫鈉水溶液與EtOAc之間。以碳酸氫鈉溶液(2×50 ml)洗滌有機部分且在真空下濃縮。將所得油溶解於MeOH中且藉由在二氧化矽上層析以DCM中之0-10% MeOH溶離來純化。合併溶離份且在真空下移除溶劑。使所得固體自EtOAc(50 ml)再

結晶，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.85 min ; MS m/z 567.4 {M+H}⁺ ; 方法
2minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.3 (1H, s), 9.4 (1H, d), 8.9 (1H, t), 8.6 (1H, s), 8.2 (1H, d), 8.1 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.4 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.2 (2H, m), 7.1 (1H, d), 7.0 (1H, t), 4.6 (1H, d), 2.9 (4H, m), 2.4 (3H, t), 2.2 (3H, s)。

步驟2：N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苄基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

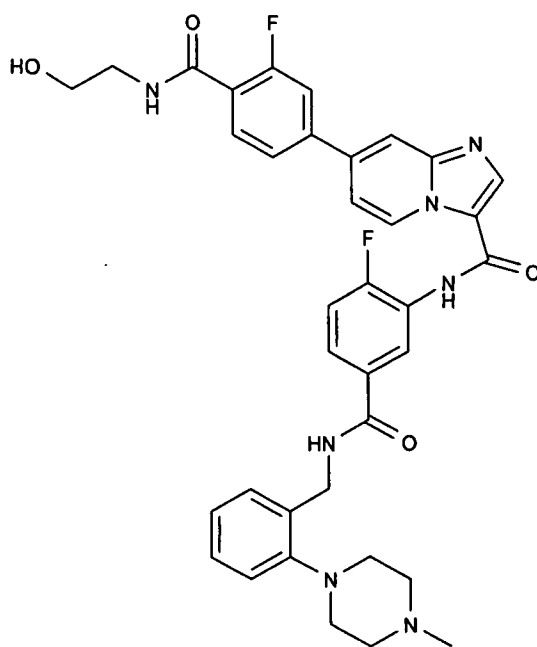
將包含7-溴-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺(步驟1)(120 mg, 0.212 mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(44.2 mg, 0.212 mmol)、碳酸銨(69.1 mg, 0.212 mmol)及PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(17.33 mg, 0.021 mmol)於DMF(5 ml)中之混合物在N₂下在85℃下加熱2 h。冷卻至室溫後，將反應混合物分配於EtOAc與水之間。形成沈澱物，將其藉由過濾移除且丟棄。分離有機部分且以NaHCO₃、水洗滌，乾燥(MgSO₄)且在真空下濃縮。將粗產物藉由在二氧化矽上層析以0-20% MeOH/DCM溶離來純化，且合併產物溶離份且在真空下濃縮。將產物溶解於MeOH中且在重力下通過1 g 2,4,6-三巰基三嗪二氧化矽管柱。以MeOH洗滌管柱且在真空下濃縮經合併之溶離液。用THF(1% MeOH)、繼而用乙醚濕磨產物，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.80 min ; MS m/z 567 {M+H}⁺ ; 方法
2minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.6 (1H, s), 8.6 (1H, s), 8.4 (1H, m), 7.9 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.6 (1H, s), 7.45-7.3 (5H, m), 7.2 (1H, m), 6.7 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.1 (3H, s), 3.4 (4H, 寬單峰), 3.2 (4H, 寬單峰), 2.95 (3H, s)。

實例 1.2

7-(3-氟-4-(2-羥乙基胺甲鹽基)苯基)-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺



將包含 7-溴-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺(實例 1.1, 步驟 1)(120 mg, 0.212 mmol)、3-氟-4-(2-羥乙基胺甲鹽基)苯基酮酸(48.2 mg, 0.212 mmol)、碳酸鉍(69.1 mg, 0.212 mmol)及 PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ 加合物(17.33 mg, 0.021 mmol)於 DMF(3 ml)中之混合物在 N₂ 下在 85°C 下加熱 2 h。添加另外

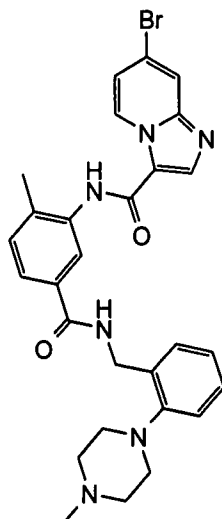
部分之 3-氟-4-(2-羥乙基胺甲鹽基)苯基酮酸 (48.2 mg, 0.212 mmol)、碳酸鉍 (69.1 mg, 0.212 mmol) 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (17.33 mg, 0.021 mmol) 且在 100°C 下繼續加熱隔夜。以 EtOAc 及水稀釋反應混合物且過濾兩相混合物。以 MeOH 洗滌濾餅且在真空下濃縮濾液。藉由在二氧化矽上層析以 0-20% NH_3 MeOH/DCM 溶離來純化粗殘餘物，得到米色固體。用 THF/乙醚濕磨固體且在真空下在 45°C 下乾燥隔夜，得到標題化合物；

LC-MS: Rt 0.81 min; MS m/z 668/669 $\{\text{M}+\text{H}\}^+$; 方法 2minLC_v003

av55463 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.6 (1H, s), 8.6 (1H, s), 8.4 (1H, d), 8.1 (1H, s), 8.0 (1H, t), 7.8 (3H, m), 7.6 (1H, d), 7.5-7.2 (4H, m), 7.2 (1H, t), 4.7 (2H, s), 3.75 (2H, t), 3.6 (2H, t), 3.1 (4H, 寬單峰), 3.0 (4H, 寬單峰), 2.6 (3H, s)。

實例 1.3(i) 及 1.3(ii)

步驟 1: 實例 1.3(i): 7-溴-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

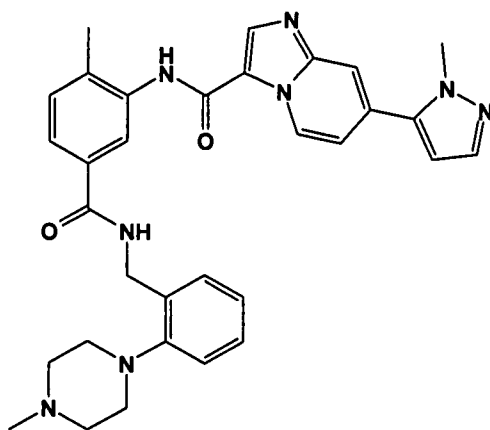


將 3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-4-甲基苯甲酸甲酯(中間物 1B)(400 mg, 1.030 mmol)及 TBD(143 mg, 1.030 mmol)於甲苯(10 ml)中用(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)甲胺(212 mg, 1.030 mmol)處理且在氮氣下在 100°C 下加熱隔夜。添加另外之 TBD(106 mg, 0.82 mmol)，將混合物在 100°C 下再加熱 24 hr。於真空下移除溶劑且將殘餘物分配於 EtOAc(50 ml)與碳酸氫鈉溶液(50 ml)之間。分離有機部分且用碳酸氫鈉(2×25 ml)洗滌、乾燥(MgSO₄)、過濾且蒸發至乾燥以產生黃色固體。藉由在二氧化矽上層析以 MeOH/DCM 中之 0-20% 2 M NH₃ 溶離來純化，得到無色油狀物。將油狀物溶解於最小體積之 EtOAc 中且用異己烷濕磨以產生呈白色固體狀之標題化合物；

LC-MS : Rt 0.85 min ; MS m/z 561.4 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.1 (s, 1H), 9.4 (d, 1H), 8.9 (t, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 4.6 (d, 2H), 3.1 (t, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)。

步驟 2 : 實例 1.3(ii) : 7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



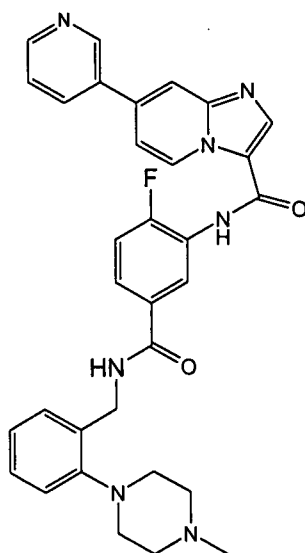
在氮氣下，將包含 7-溴-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(步驟 1)(77.8 mg, 0.125 mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(51.9 mg, 0.249 mmol)及碳酸鉍(40.6 mg, 0.125 mmol)於 DMF(1 ml)中之混合物以 PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(50.9 mg, 0.062 mmol)處理且在 110°C 下加熱 1 h。於真空下移除溶劑且藉由在二氧化矽上層析以 MeOH/DCM 中之 0-20% 2 M NH₃ 溶離來純化，得到黑色固體。將固體溶解於 MeOH 中之 7 M NH₃(12 ml)中且穿過 1 g Pd 清除劑濾筒。於真空下移除溶劑且乾燥所得固體，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.98 min ; MS m/z 563.5 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003

av55760 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.5 (1H, d), 8.55 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.8 (1H, s), 7.7 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 7.4 (2H, m), 7.2 (3H, m), 7.1 (1H, t), 6.6 (1H, d), 4.7 (2H, t), 4.0 (3H, s), 3.1 (7H, b), 2.7 (4H, s), 2.4 (3H, s)。

實例 1.4

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺



在氮氣下，將7-溴-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺(實例1.1，步驟1)(120 mg，0.212 mmol)、吡啶-3-基醯酸(33.8 mg，0.212 mmol)、三乙胺(0.030 ml，0.212 mmol)、碳酸鉀(69.1 mg，0.212 mmol)及PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(17.33 mg，0.021 mmol)於DMF(3 ml)中在85℃下加熱隔夜。連同3-(1,3,2-二氧硼吡啶-2-基)吡啶(34.6 mg，0.212 mmol)一起添加另一份碳酸鉀(24.34 mg，0.075 mmol)及PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(6.10 mg，7.47 μmol)且在85℃下繼續加熱26 h。添加另一份碳酸鉀(24.34 mg，0.075 mmol)及PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(6.10 mg，7.47 μmol)及3-(1,3,2-二氧硼吡啶-2-基)吡啶(34.6 mg，0.212 mmol)。將反應在100℃下加熱2 h。以EtOAc及水稀釋反應混合物且藉由過濾收集沈澱之所得產物。有機相中含有其他產物，將其以飽和

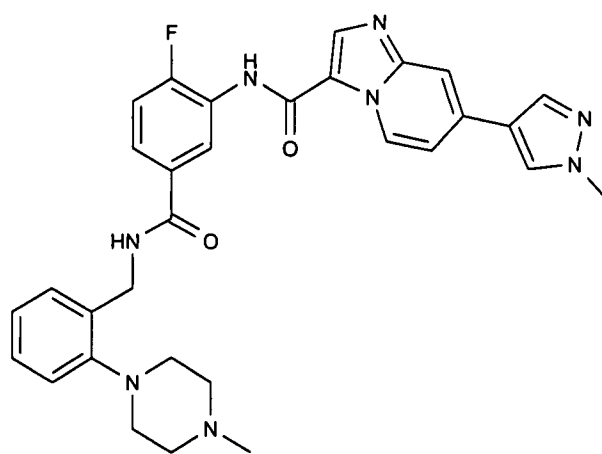
NaHCO₃、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且在真空下濃縮。將粗殘餘物與沈澱產物合併且藉由在二氧化矽上層析以0-20% MeOH/DCM溶離來純化。藉由以0.1%二乙胺30-70%乙腈/水溶離之製備型LC-MS純化所得固體。將產物溶離份分配於EtOAc與NaHCO₃之間。分離有機部分，乾燥(MgSO₄)且在真空下濃縮，得到標題化合物；

LC-MS: Rt 1.79/1.81 min; MS m/z 564/565 {M+H}⁺; 方法 10minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.7 (1H, d), 9.1 (1H, d), 8.7 (1H, m), 8.6 (1H, s), 8.4 (1H, m), 8.3 (1H, m), 8.2 (1H, s), 8.1 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.7-7.5 (2H, m), 7.4-7.1 (5H, m), 4.3 (2H, s), 3.1 (4H, m), 2.8 (4H, 寬單峰), 2.5 (3H, t)。

實例 1.5

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲酰基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺鹽酸鹽



步驟 1: N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲酰基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺

將包含 7-溴-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(實例 1.1, 步驟 1)(100 mg, 0.177 mmol)及碳酸銨(230 mg, 0.707 mmol)於 DME(2.5 ml)及水(1 ml)中之混合物在氮氣下以 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑處理, 繼而以 PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(7.22 mg, 8.84 μmol)處理, 且使用微波輻射在 100°C 下加熱 1 h。冷卻至室溫後, 將反應混合物分配於水(4 ml)與 EtOAc(10 ml)/MeOH(1 ml)之間。分離有機部分, 乾燥(MgSO₄)且在真空下濃縮。藉由在二氧化矽上層析以 DCM 中之 0-20% MeOH 溶離來純化, 繼而用 EtOAc 濕磨所得固體產生標題化合物;

LC-MS: Rt 0.89 min; MS m/z 567 {M+H}⁺; 方法 2minLC_v003

步驟 2: N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苄基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽

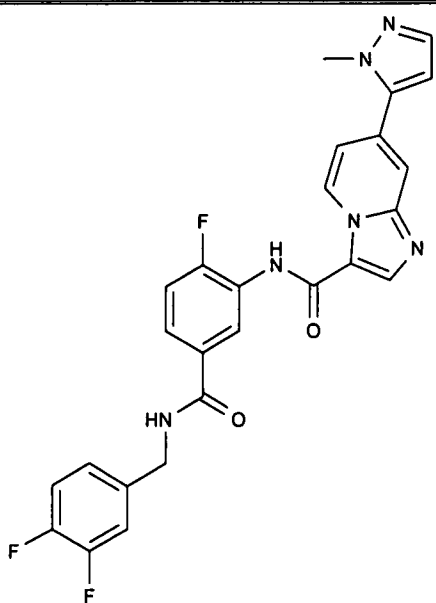
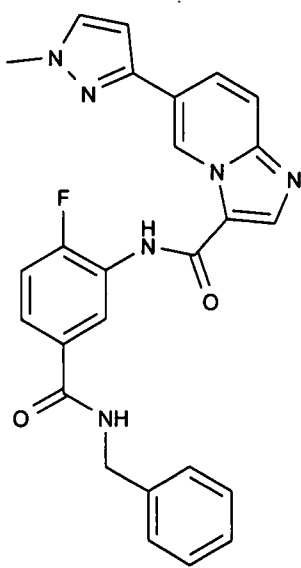
用乙醚中之 HCl(0.053 ml, 0.053 mmol)處理 MeOH(2 ml)中之 N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苄基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(步驟 1)(30 mg, 0.053 mmol), 且將溶液蒸發至乾燥且在真空下乾燥隔夜, 得到標題化合物;

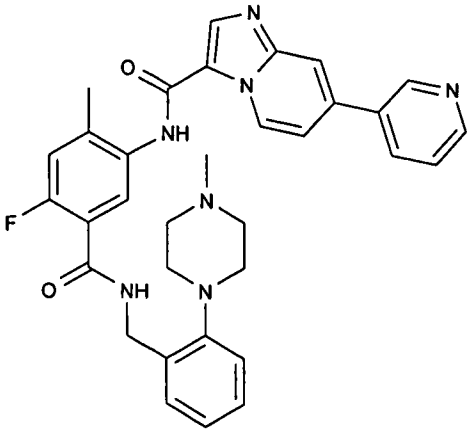
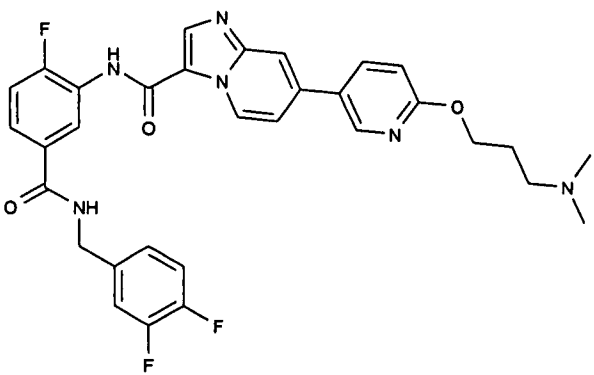
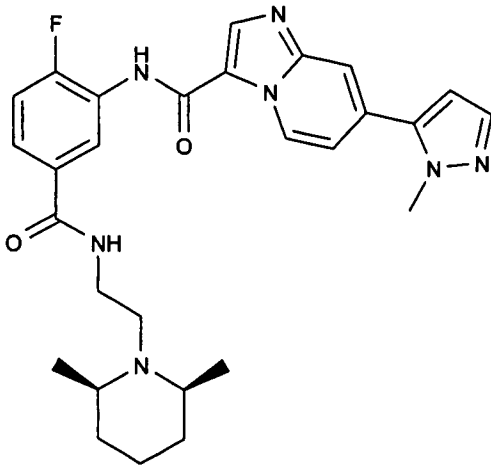
LC-MS: Rt 0.82 min; MS m/z 56, [M+H]⁺; 方法 2minLC_v003

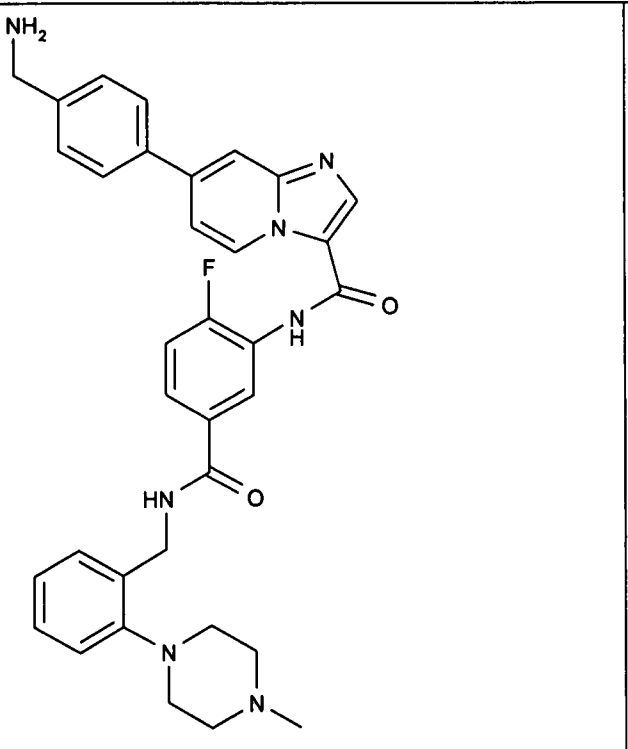
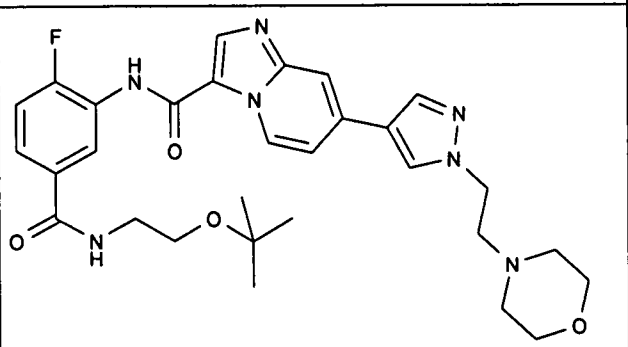
藉由與實例 1.1-1.5 類似之方法, 自適當起始化合物製備

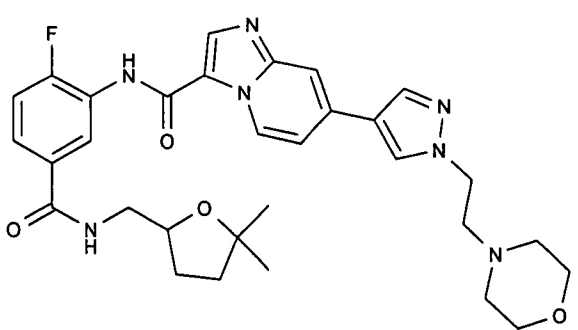
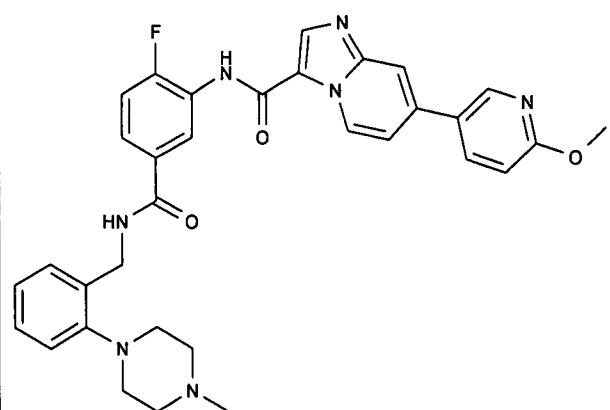
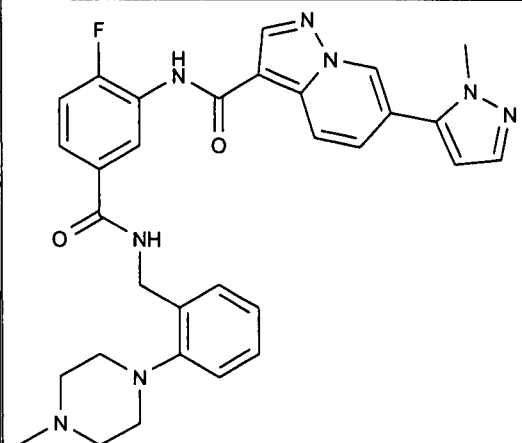
下表實例之化合物(表1)，其製備在「中間物製備」部分中詳述。

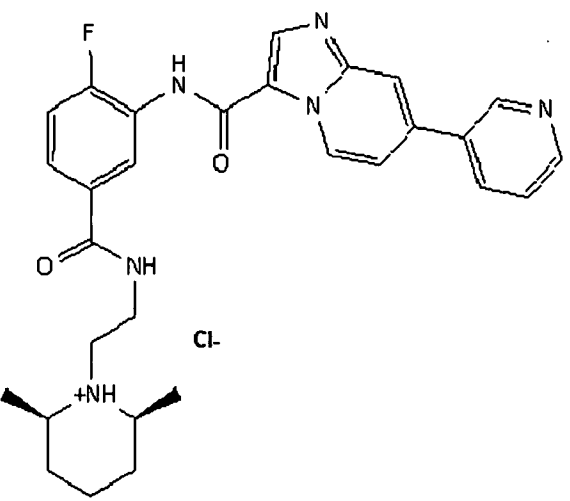
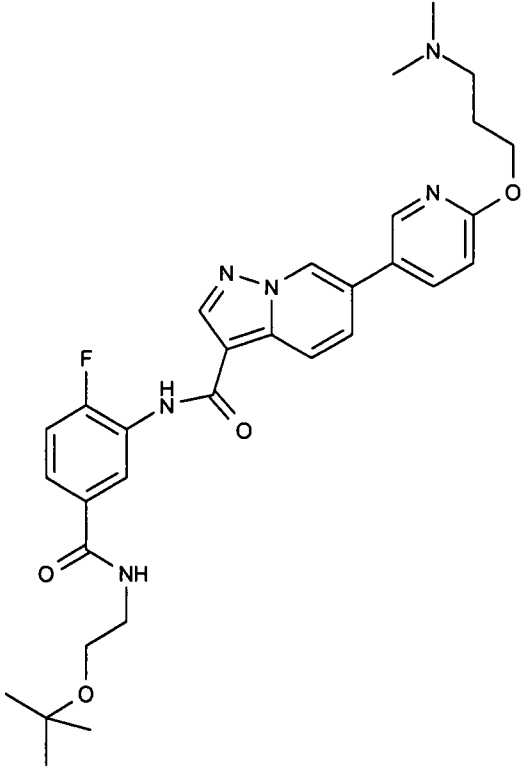
表 1

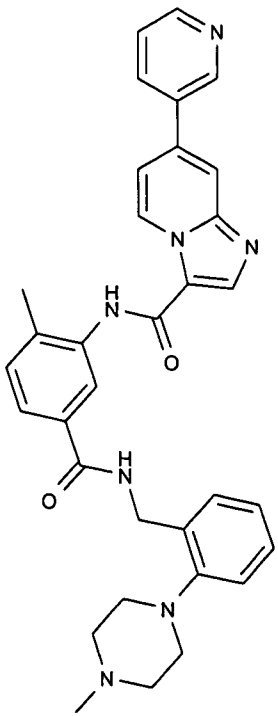
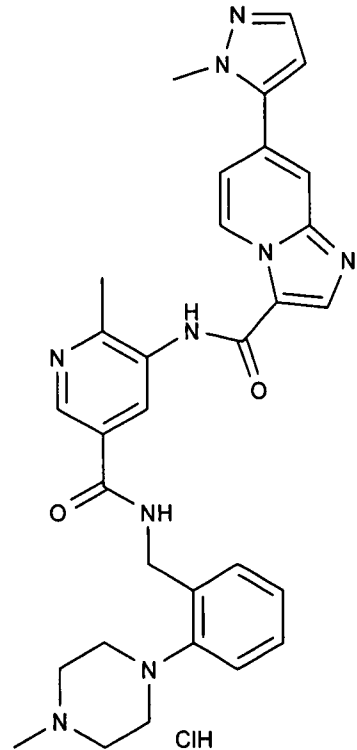
實例.	結構名稱	[M+H] ⁺ /NMR
1.6	 N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	Rt = 3.16 min ; MS m/z 505.4 [M+H]⁺ ; 方法 10minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (1H, s), 9.50 (1H, d), 9.17 (1H, t), 8.68 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.42-7.50 (3H, m), 7.18 (1H, m), 4.48 (2H, d), 4.01 (3H, s)。
1.7	 N-(5-(苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	Rt 0.93 min ; MS m/z 469/470/471 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (1H, s), 10.0 (1H, s), 9.1 (1H, t), 8.6 (1H, s), 8.2 (1H, m), 7.9 (1H, d), 7.8 (3H, m), 7.5 (1H, t), 7.35 (4H, m), 7.3 (1H, m), 6.7 (1H, s), 4.5 (2H, d), 3.9 (3H, s)。

1.8	 N-(4-氟-2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲酰基)苄基)-7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	Rt = 0.78 min ; MS m/z 578.5 [M+H]⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.57 (3H, m), 7.42 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.13 (2H, m), 4.73 (2H, d), 3.05 (4H, m), 2.90-2.75 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.39 (3H, s)。
1.9	 N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲酰基)-2-氟苄基)-7-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	Rt 0.92 min ; MS m/z 603.6 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.6 (1H, s), 8.6 (1H, d), 8.5 (1H, s), 8.4 (1H, dd), 8.2 (1H, dd), 8.0 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.5 (1H, d), 7.4 (1H, d), 4.3 (3H, m), 7.0 (1H, d), 4.6 (2H, s), 4.5 (2H, d), 2.6 (2H, t), 2.3 (6H, s), 2.0 (2H, m)。
1.10	 N-(5-(2-(2,6-顺-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲酰基)-2-氟苄基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	Rt 1.91 min ; MS m/z 518.40 [M+H]⁺ ; 方法 10minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (1H, s), 10.0 (1/2H, m), 9.5 (1H, d), 9 (1H, t), 8.8 (1H, s), 8.2 (1H, m), 8.1 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d), 6.6 (1H, s), 4 (3H, s), 3.6 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.3 (2H, m), 3.1 (1H, m), 1.9 (1H, m), 1.6 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.4 (4H, d), 1.3 (2H, d)。

1.11	 7-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)胺甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	Rt 0.83 min ; MS m/z 592 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (寬峰 1H, s), 9.5 (1H, d), 9.0 (1H, t), 8.7 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.1 (1H, s), 7.9 (2H, d), 7.6 (1H, d), 7.5-7.4 (3H, m), 7.25-7.2 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.1 (1H, t), 4.6 (2H, d), 3.8 (2H, s), 2.9 (4H, s), 2.5 (4H, s), 2.25 (3H, s), 2.1 (2H, 寬單峰)。
1.12	 N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	Rt= 0.83 min ; MS m/z 578.5 , [M+H]⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (1H, s), 9.35 (1H, d), 8.60-8.43 (2H, m), 8.15 (2H, s), 7.97 (1H, s), 7.77 (1H, m), 7.60-7.35 (3H, m), 4.28 (2H, m), 3.55 (4H, m), 3.40 (2H, m), 2.50-2.80 (8H, m), 1.00-1.21 (9H, m)。

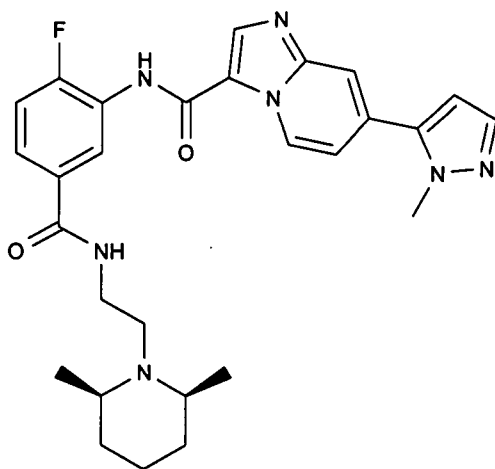
1.13	 N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	Rt = 0.96 min ; MS m/z 590.5, [M+H]⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (1H, s), 9.38 (1H, d), 8.61 (2H, m), 8.45 (2H, s), 8.16 (2H, m), 7.98 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.48-7.37 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.07 (1H, m), 3.57 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.02 (1H, m), 1.70 (3H, m), 1.21 (3H, s), 1.17 (3H, s)。
1.14	 N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	Rt = 1.03 min ; MS m/z 594.4, [M+H]⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30 (1H, s), 9.50 (1H, d), 8.99 (1H, t), 8.76 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.52-7.36 (3H, m), 7.27 (1H, m), 7.05 (2H, m), 4.58 (2H, d), 3.32 (3H, s), 2.87 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.23 (3H, s)。
1.15	 N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺	Rt 0.89 min ; MS m/z 567/568/569 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.0 (1H, s), 9.9 (1H, m), 9.1 (1H, s), 9.0 (1H, t), 8.9 (1H, s), 8.3 (2H, m), 7.8 (1H, m), 7.7 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.4 (1H, t), 7.3 (2H, m), 7.2 (2H, m), 6.6 (1H, s), 4.6 (2H, d), 4.0 (3H, s), 3.6-3.0 (8H, m), 2.9 (3H, d)。

1.16	 1-(2-(4-氟-3-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺基)苯酰胺基)乙基)-2,6-顺-二甲基氯化哌啶鎓	Rt 0.70 min ; MS m/z 515{M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (1H, s), 10.01 (1H, t), 9.72 (1H, d), 9.33 (1H, s), 9.05 (1H, m), 8.90 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.70 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.23 (1H, m), 7.89 (3H, m), 7.51 (1H, m), 3.55 (2H, m), 3.50-3.33 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.40及1.30 (6H, 2×d)。
1.17	 N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲酰胺基)-2-氟苯基)-6-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	Rt 0.92 min ; MS m/z 577{M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.0 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.5 (1H, d), 8.4 (1H, d), 8.3 (1H, d), 8.1 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.75 (1H, m), 7.35 (1H, t), 6.95 (1H, d), 4.4 (2H, t), 3.6 (2H, m), 3.5 (2H, m), 2.6 (2H, t), 2.3 (6H, s), 2.0 (2H, m), 1.25 (9H, s)。

1.18	 N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)胺甲酰基)苯基)-7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	Rt 0.75 min ; MS m/z 560.5 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ 9.6 (1H, d), 9.0 (1H, d), 8.6 (1H, dd), 8.5 (1H, s), 8.3 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.7 (1H, dd), 7.6 (1H, s), 7.55 (1H, dd), 7.4 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.25 (2H, m), 7.1 (1H, t), 4.7 (2H, s), 3.0 (4H, b), 2.8 (4H, b), 2.5 (3H, s), 2.4 (3H, s)。
1.19	 氯化1-甲基-4-(2-((6-甲基-5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺基)菸鹼酰胺基)甲基)苯基)哌嗪-1-鎗	Rt 0.76 min ; MS m/z 564.5 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.60 (1H, d), 8.85 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.39 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.16 (1H, t), 6.65 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.04 (3H, s), 3.10 (4H, m), 2.96 (4H, b), 2.66 (3H, s), 2.59 (3H, s)。

實例 1.10

N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



將 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (39.5 mg, 0.048 mmol) 添加至包含 1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 (市售) (212 mg, 1.017 mmol)、7-溴-N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺 (中間物 4C) (500 mg, 0.968 mmol)、 Cs_2CO_3 (1262 mg, 3.87 mmol) 於 1,2-二甲氧基乙烷 (10 ml) 及水 (4.29 ml) 中之混合物中。以氮 ($\times 3$) 再填充以使混合物充分脫氣。使用微波輻射將混合物在 100°C 下加熱 1 小時。由吸液管移除水且在真空下濃縮有機部分。將殘餘物溶解於 MeOH 中且乾燥負載至二氧化矽上。藉由在二氧化矽上層析以 DCM 中之 0-20% MeOH 溶離來純化粗產物，得到標題化合物。(關於表徵資料參見表 1)。

根據以下程序製備 N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并

[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺之檸檬酸鹽：

步驟1：3-[(7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)-胺基]-4-氟-苯甲酸甲酯

在10°C下，在30 min內向化合物7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(中間物A，步驟3)(1.26 kg，5.23 mol)於DMAC(15 L)中之溶液中逐滴添加SOCl₂(1.86 kg，15.6 mol)。經30 min向加溫至20°C之所得混合物中添加DMAC(3.0 L)中之化合物3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯(884 g，5.23 mol)。添加之後，反應溫度升至30°C。HPLC展示反應在5 min內完成。經20 min向反應混合物中添加水(20 L)。過濾混合物且在真空下乾燥以產生呈白色固體狀之標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.87 (s, 3 H) 7.57 (dd, *J*=7.28、2.01 Hz, 1 H) 7.51 (dd, *J*=10.16、8.66 Hz, 1 H) 7.90 (td, *J*=4.33, 2.38 Hz, 1 H) 8.29 (m, 2H) 8.90 (s, 1 H) 9.43 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 10.78 (s, 1 H)。

Rt 6.90 min；MS *m/z* 394.0 {M+H}⁺；方法10 min LC

步驟2：4-氟-3-{[7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基]-胺基}-苯甲酸

將3-[(7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基)-胺基]-4-氟-苯甲酸甲酯(步驟1)(1200 g，3.060 mol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(市售)(764 g，3.67 mol)、PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂(75.0 g，91.8 mmol)於二噁烷(10 L)及Na₂CO₃水溶液(2 N，4.6 L)中加熱至回流持續6 h。將反應混合物冷卻至50°C且過濾。將濾液加熱至回

流，向其中逐滴添加額外AcOH(600 g, 10.0 mol)。添加過程期間，固體析出溶液以產生淺粉色漿料。添加之後，使混合物緩慢冷卻至室溫且過濾。向濾餅中添加二噁烷(20 L)，繼而加熱至回流以獲得溶液。將溶液冷卻至室溫且過濾以提供呈白色固體狀之標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.00 (s, 3 H) 6.67 (s, 1 H) 7.46 (t, $J=9.41$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.85 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.28 (d, $J=6.27$ Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.47 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 10.35 (s, 1 H)。

Rt 5.40 min; MS m/z 380.1 $\{M+H\}^+$; 方法 10 min LC

步驟 3：7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸{5-[2-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙基胺甲醯基]-2-氟-苯基}-醯胺

在 25°C 下，將 4-氟-3-{[7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基]-胺基}-苯甲酸(步驟 2)(450 g, 1.19 mol)、EDC·HCl(454.8 g, 2.372 mol)及 HOBt(181.6 g, 1.186 mol)於 DMF(3.2 L)中攪拌 1.5 h。藉由 HPLC 監控反應。經 10 min 向反應混合物中逐滴添加順 2-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙胺(222.5 g, 1.423 mol)且繼續攪拌 30 min。經 120 min 向反應混合物中逐滴添加 Na_2CO_3 水溶液(5%, 6 L)且將所得固體藉由過濾收集並以水(5 L)洗滌。向固體中添加乙醇(5 L)，繼而加熱至 70°C 以獲得澄清溶液。在 70°C 下逐滴添加水(1.5 L)且攪拌 30 min。經 2 h 使澄清溶液緩慢冷卻至 25°C。將固體過濾、以乙醇(500 mL)洗滌且在 50°C 下

在真空下乾燥隔夜以產生呈白色固體狀之標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.03-1.19 (m, 3 H) 1.10 (d, $J=6.02$ Hz, 6 H) 1.55 (br. s., 1 H) 1.50 (d, $J=12.30$ Hz, 2 H) 2.42 (br. s., 2 H) 2.71 (br. s., 2 H) 3.27 (d, $J=5.77$ Hz, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 6.60 (s, 1H) 7.41 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.14 (d, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.48 (d, 1 H) 10.35 (s, 1 H)。

Rt 4.80 min ; MS m/z 518.2 $\{M+H\}^+$; 方法 10 min LC

步驟 4 : N-(5-((2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺檸檬酸(1:1)

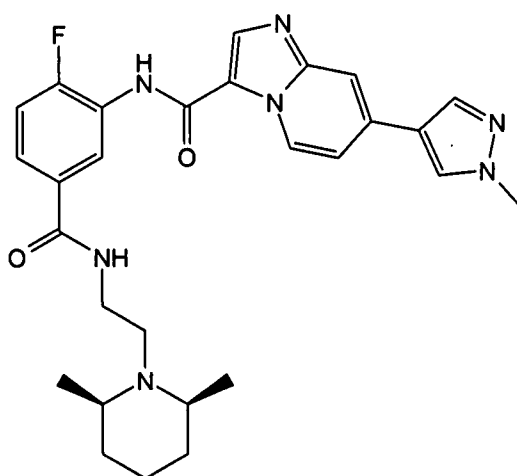
在裝配有溫度計、回流冷凝器及氮入口之5000 mL四頸燒瓶中，將7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸{5-[2-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-乙基胺甲醯基]-2-氟-苯基}-醯胺(步驟3)(480 g)懸浮於乙醇(2300 mL)中。將混合物加熱至55°C且懸浮液逐漸變澄清。經1 h添加檸檬酸(180 g)於丙酮(2.4 L)中之溶液且將內部溫度控制在45-50°C。將澄清溶液在50°C下攪拌2 h。向反應器中添加晶種(1 g)且以8°C/h至速度使內部溫度冷卻至20°C。將混合物在20°C下攪拌60 h。過濾所得固體且將濾餅以丙酮(1 L)洗滌且在真空下(在4毫巴下，在55°C下)乾燥24 h，得到標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.46 (m, 3 H) 1.29 (d, $J=6.02$ Hz, 6 H) 1.65 (s., 1 H) 1.73 (d, 2 H) 2.59 (m, 4 H) 3.18 (m, 4 H) 3.53 (d, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 6.68 (s, 1H) 7.41

(d, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 9.48 (d, 1 H) 10.36 (s, 1 H)。

實例 1.20

7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸{5-[2-(2,6-順-二甲基-哌啶-1-基)-乙基胺甲酯基]-2-氟-苯基}-醯胺鹽酸鹽



將 7-溴-N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲酯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(中間物 4C)(50 mg, 0.097 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-基醯胺(24.38 mg, 0.194 mmol)及碳酸鉍(126 mg, 0.387 mmol)溶解於 DME (215 μ l)/水(108 μ l)中以形成溶液。使氮鼓泡穿過反應混合物持續 2 分鐘。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(3.95 mg, 4.84 μ mol)且使用微波輻射在 100 $^\circ\text{C}$ 下將混合物加熱 15 min。移除水且將有機部分乾燥負載至二氧化矽上。藉由在二氧化矽上層析以 MeOH 中之 0-20% 2 M NH_3 溶離來純化粗產物且將產物溶離份合併並在真空下濃縮。將產物溶解於 MeOH 中且穿過 1 g 2,4,6-三巰基三嗪二氧化矽。於真空

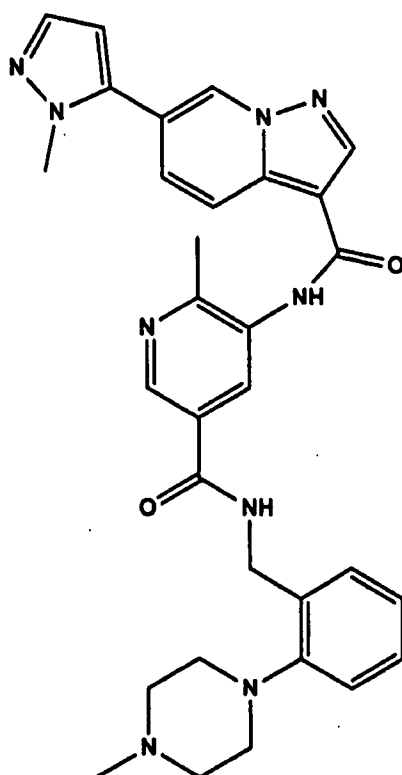
下移除溶劑且用乙醚濕磨殘餘物。過濾所得沈澱物且在烘箱中乾燥，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.30 min ; MS m/z 517{M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.4 (1H, s), 10 (1H, d), 9.4 (1H, d), 8.9 (1H, t), 8.7 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.2 (2H, d), 8 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.6 (1H, d), 7.5 (1H, t), 4.2 (2H, q), 3.55 (2H, m), 3.4 (4H, m), 3.3 (2H, m), 3.1 (1H, m) 1.9 (1H, d), 1.7 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.4 (4H, m), 1.3 (2H, d), 1.1 (1H, t)。

實例 1.21:

6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)胺甲酰基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

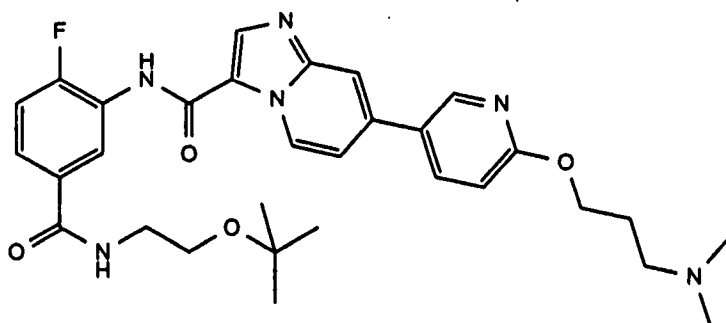


類似於實例 1.1 步驟 1，自中間物 1D 及 (2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)甲胺製備標題化合物；

LC-MS : Rt 0.66 min ; MS m/z 564.7 {M+H}⁺ ; 方法 2minLowpH

實例 2.1

N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺



將 7-溴-N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺(中間物 2A)(300 mg, 0.629 mmol)、N,N-二甲基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基氧基)丙-1-胺(202 mg, 0.660 mmol)及碳酸鉍(819 mg, 2.51 mmol)於 1,2-二甲氧基乙烷(7 ml)及水(3 ml)中合併。以氮再填充使混合物充分脫氣且用 PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(25.7 mg, 0.031 mmol)處理。以氮再填充使混合物再次充分脫氣且使用微波輻射在 100°C 下加熱 1 h。藉由吸液管移除水溶液且將有機部分吸附至二氧化矽上且藉由以 DCM 中 0-20% MeOH 溶離之層析純化。所得固體自 EtOAc 再結晶，得到標題化合物；

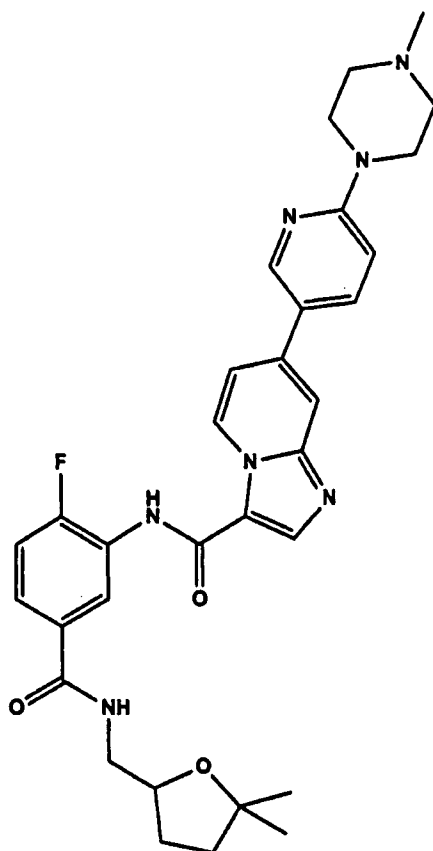
LC-MS : Rt 2.55 min ; MS m/z 577.5、[M+H]⁺ ; 方法

10minLC_v003

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (1H, s), 9.46 (1H, d), 8.73 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.55 (1H, t), 8.24 (1H, d), 8.16 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.45 (1H, t), 6.95 (1H, d), 4.36 (2H, t), 3.45 (2H, m), 3.35 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.15 (6H, s), 1.87 (2H, m), 1.16 (9H, s)。

實例 2.2

N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



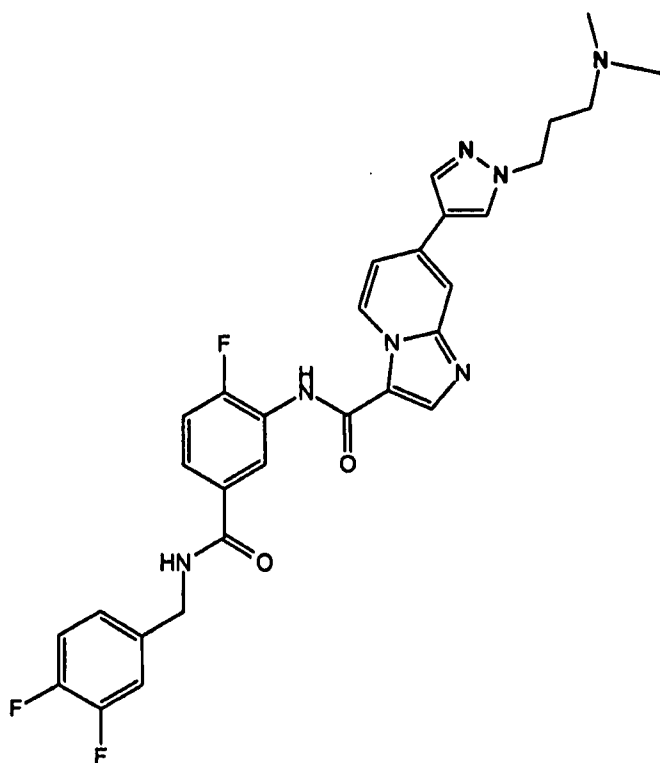
類似於實例 2.1，自市售 1-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)哌嗪及中間物 4E 製備標題

化合物；

LC-MS：Rt 0.71 min；MS m/z 586/587 {M+H}⁺；方法
2minLC_v003

實例 2.3：

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(1-(3-(二甲胺基)丙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰基



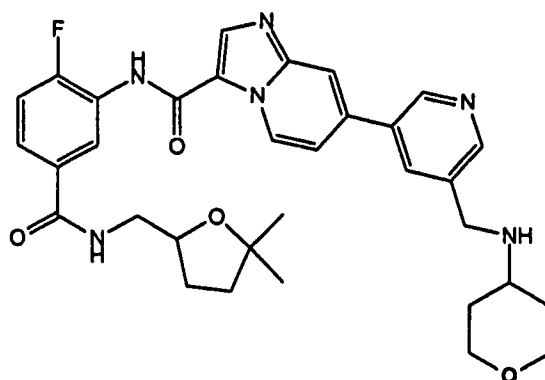
類似於實例 2.1，自市售 N,N-二甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-胺及中間物 3A 製備標題化合物；

LC-MS：Rt 0.69 min；MS m/z 576/577/578 {M+H}⁺；方法
2minLC_v003

實例 2.4

N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲酰基)-2-氟苯

基)-7-(5-((四氫-2H-嘧喃-4-基胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并
[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟1：N-(5-(((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)胺甲醯基))-
2-氟苯基)-7-(5-甲醯基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲
醯胺

類似於實例2.1，自5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-
基)菸鹼醛及中間物4E製備標題化合物；

LC-MS：Rt 0.87 min；MS m/z 516/517/518 {M+H}⁺；方
法2minLC_v003

步驟2：N-(5-(((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)胺甲醯基))-
2-氟苯基)-7-(5-((四氫-2H-嘧喃-4-基胺基)甲基)吡啶-3-基)
咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

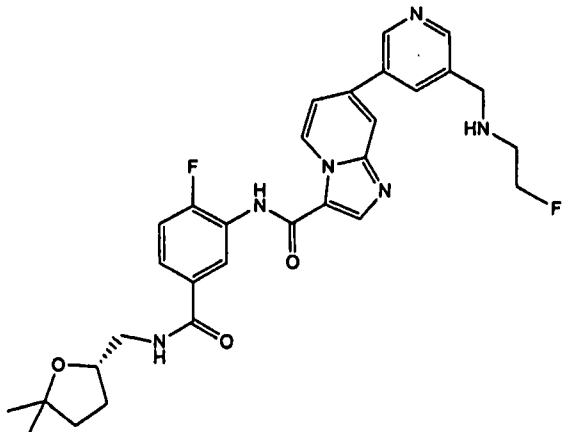
將N-(5-(((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)胺甲醯基))-2-
氟苯基)-7-(5-甲醯基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯
胺(步驟1)(98 mg, 0.19 mmol)、四氫-2H-嘧喃-4-胺(38.4
mg, 0.380 mmol)、乙酸(0.2 ml, 3.49 mmol)及2-甲吡啶硼
烷(24.16 mg, 0.228 mmol)於MeOH(2 ml)中之懸浮液在
50°C下加熱3 h。在真空下濃縮反應混合物且將殘餘物再

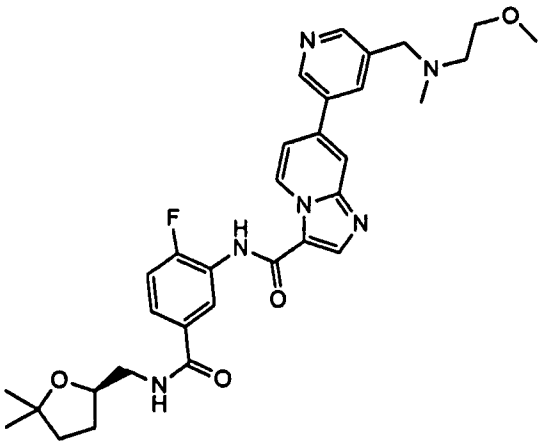
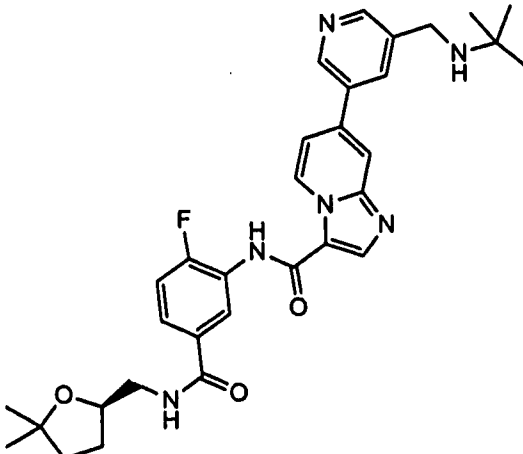
溶解於10% MeOH/EtOAc中。以飽和NaHCO₃及H₂O洗滌混合物。將有機部分乾燥(MgSO₄)且在真空下濃縮。藉由在二氧化矽上層析以MeOH/DCM中之0-20% 2 M NH₃溶離來純化粗產物。合併產物溶離份且在真空下濃縮。用EtOAc/異己烷濕磨殘餘物，得到標題化合物；

LC-MS: Rt 0.69 min; MS m/z 601/602 {M+H}⁺; 方法 2minLC_v003

藉由與實例2.4類似之方法，自適當起始化合物製備下表實例之化合物(表2)，其製備在「中間物製備」部分中詳述。

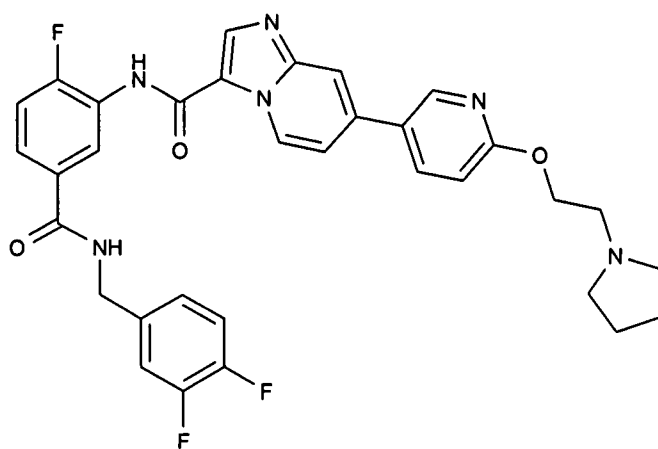
表 2

實例.	結構名稱	LC-MS/NMR
2.5	 (S)-N-(5-(((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(5-(((2-氟乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	LCMS: Rt 0.66 min; MS m/z 563/564 {M+H}⁺; 方法 2minLC_v003

2.6	 (R)-N-(5-(((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(5-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	LCMS : Rt 0.68 min ; MS m/z 589 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003
2.7	 (R)-7-(5-((第三丁基胺基)甲基)吡啶-3-基)-N-(5-(((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	LCMS : Rt 0.69 min ; MS m/z 573 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003

實例 3.1

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽



步驟 1：7-(6-氯吡啶-3-基)-N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

將包含 7-溴-N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(中間物 3A)100 mg, 0.199 mmol)、6-氯吡啶-3-基醯胺(31.3 mg, 0.199 mmol)及碳酸鉍(259 mg, 0.795 mmol)於DME(631 μ l)/水(31.5 μ L)中之混合物以氮精華且以PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(8.11 mg, 9.93 μ mol)處理。使用微波輻射在100°C下將所得混合物加熱15 min。藉由吸液管移除水且以MeOH稀釋反應混合物。藉由在二氧化矽上層析以MeOH/DCM中之0-20% 2 M NH₃溶離來純化混合物，得到標題化合物；

LC-MS：Rt 0.75 min；MS m/z 536 {M+H}⁺；方法 2minLC_30_v003

步驟 2：N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苄基)-7-(6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽

將2-(吡咯啶-1-基)乙醇(30.5 mg, 0.265 mmol)及氫化鈉(6.36 mg, 0.265 mmol)於甲苯(442 μ l)中之溶液在室溫下

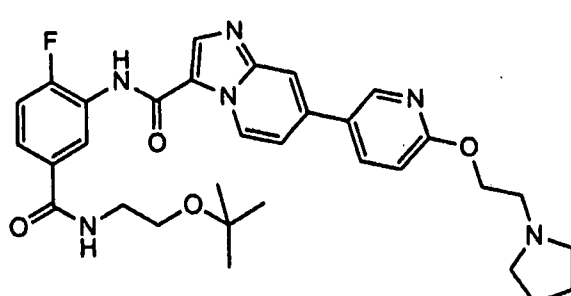
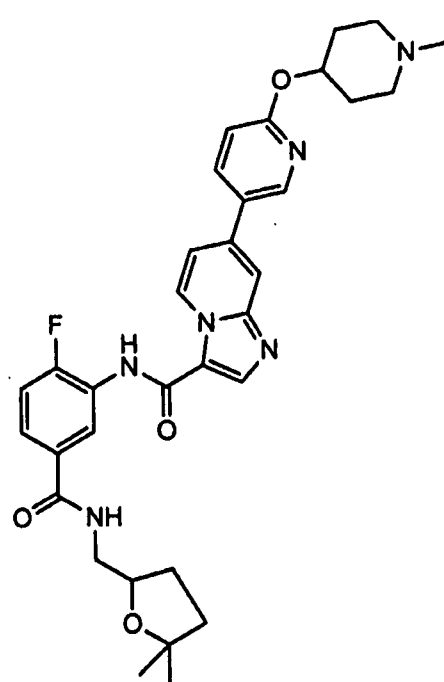
攪拌 30 min 且以 7-(6-氯吡啶-3-基)-N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲酯基)-2-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺(步驟 1)處理。將反應混合物在 60°C 下加熱 1 小時且以濕 MeOH 淬滅反應。藉由在二氧化矽上層析以 0-20%(2 M NH₃ 於 MeOH 中)/DCM 溶離來純化混合物，得到黃色固體。將固體溶解於 MeOH 中且以乙醚中之 2 M HCl(1 eq)處理於真空下移除溶劑且藉由在二氧化矽上層析以 MeOH/TBME 中之 2 M NH₃ 溶離來純化粗產物，得到固體。以乙醚中之 2 M HCl 再次處理固體且在真空下濃縮，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.52 min ; MS m/z 615 [M+H]⁺ ; 方法 2minLC_30_v003

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.5 (1H, s), 9.6 (1H, s), 8.8 (2H, d), 8.4 (1H, d), 8.2 (1H, d), 7.9 (1H, m), 7.7 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.4 (1H, m), 7.3 (1H, s), 7.2 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.1 (1H, d), 7 (1H, s), 4.7 (2H, d), 4.5 (2H, d), 3.3 (4H, m), 3.1 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.95 (2H, m)。

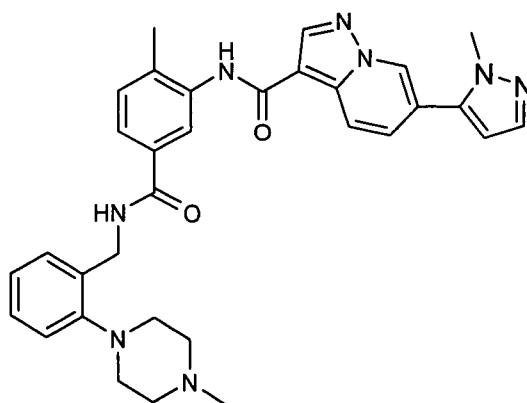
藉由與實例 3.1 類似之方法，自適當起始化合物製備下表實例之化合物(表 3)，其製備在「中間物製備」部分中詳述。

表 3

實例.	結構名稱	LC-MS/NMR
3.2	 N-(5-((2-(第三丁氧基)乙基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	LC-MS : Rt 0.87 min ; MS m/z 589 [M+H] ⁺ ; 方法2minLC_v003
3.3	 N-(5-(((5,5-二甲基四氫咪喃-2-基)甲基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	LC-MS : Rt 0.71 min ; MS m/z 601/602 {M+H} ⁺ ; 方法 2minLC_v003。

實例 4.1

6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)胺甲醯基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽



將6-溴-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)胺甲羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲羰胺(169 mg, 0.301 mmol)、5-(1,5-二甲基-2,4-二氧雜-3-硼雙環[3.1.0]己-3-基)-1-甲基-1H-吡唑(75 mg, 0.391 mmol)及碳酸鉍(392 mg, 1.204 mmol)於DME(3209 μ l)及水(1284 μ l)中合併以產生黃色溶液。添加PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(6.15 mg, 7.52 μ mol)且使用微波輻射在100°C下將混合物加熱1 h。添加另一份PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(6.15 mg, 7.52 μ mol)且使用微波輻射在100°C下繼續加熱1 h。添加5-(1,5-二甲基-2,4-二氧雜-3-硼雙環[3.1.0]己-3-基)-1-甲基-1H-吡唑(75 mg, 0.391 mmol)、PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(6.15 mg, 7.52 μ mol)及碳酸鉍(392 mg, 1.204 mmol)。使用微波輻射在100°C下將混合物加熱2 h。藉由在二氧化矽上層析以MeOH/DCM中之0-20% 2 M NH₃溶離、繼而由使用MeOH/DCM中之0-15% 2 M NH₃之第二管柱來純化產物。將所得殘餘物溶解於MeOH/DCM中、經玻璃纖維濾紙過濾且藉由以20-50% MeCN/水(0.1% TFA)溶離之製備型層析純化。將適當溶離份分配於NaHCO₃與EtOAc之間，且將有機

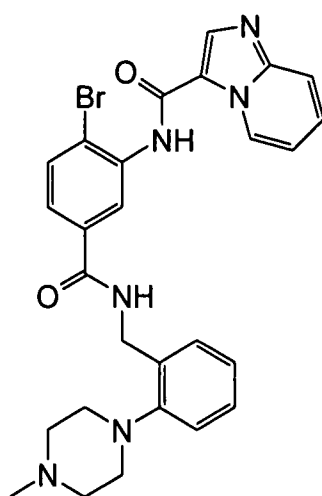
部分乾燥(MgSO₄)且濃縮以產生無色油狀物。添加二噁烷中之HCl(1當量)且用EtOAc/EtOH濕磨產生成固體狀之標題化合物；

LC-MS : Rt 2.66 min ; MS m/z 563/564/565 {M+H}⁺ ; 方法 10minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.9 (1H, s), 8.7 (1H, s), 8.4 (1H, d), 7.95 (1H, s), 7.7 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.6 (1H, s), 7.4 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.3 (1H, m), 7.2 (1H, m), 7.1 (1H, t), 6.6 (1H, s), 4.7 (2H, s), 4.0 (3H, s), 3.0 (4H, m), 2.7 (4H, 寬單峰), 2.45 (6H, d)。

實例 5.1

N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟 1 : 3-胺基-4-溴-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)苄醯胺

在氫氣下，將N1,N1-二甲基-N2-((丙基亞胺基)亞甲基)乙烷-1,2-二胺(0.70 ml, 3.99 mmol)添加至3-胺基-4-溴苯甲酸(719 mg, 3.33 mmol)、(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)甲

胺(820 mg, 3.99 mmol)及HOBt(140 mg, 1.0 mmol)於無水DCM(20 ml)中之經攪拌溶液/懸浮液中。24 h之後, 將反應混合物以DCM稀釋且以水洗滌數次。於真空下移除溶劑且用DCM/乙醚濕磨所得黃色油狀物以產生黃色結晶粉末;

LCMS: Rt 0.85 min; MS m/z 403.2 [M+H]⁺; 方法 2minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (1H, d), 6.42 (1H, br s), 7.30 (3H, m), 7.20 (1H, d), 7.14 (1H, t), 6.92 (1H, d), 4.72 (2H, d), 4.23 (2H, br s), 3.02 (4H, br s), 2.62 (4H, br s), 2.35 (3H, s)。

步驟2: N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)胺甲鹽基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

將咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧基氯化物鹽酸鹽(0.97 mg, 4.46 mmol)逐份緩慢添加至3-胺基-4-溴-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)苄鹽胺(步驟1)(900 mg, 2.23 mmol)於無水吡啶(15 ml)中之經攪拌溶液中。將反應在室溫下攪拌18 h且用水淬滅。於真空下移除溶劑。用小量MeOH處理殘餘物以溶解不溶性物質, 隨後分配於NaHCO₃水溶液與DCM之間。將有機萃取物以鹽水洗滌、經MgSO₄乾燥且在真空下濃縮。使粗產物混合物自MeOH結晶以產生白色固體;

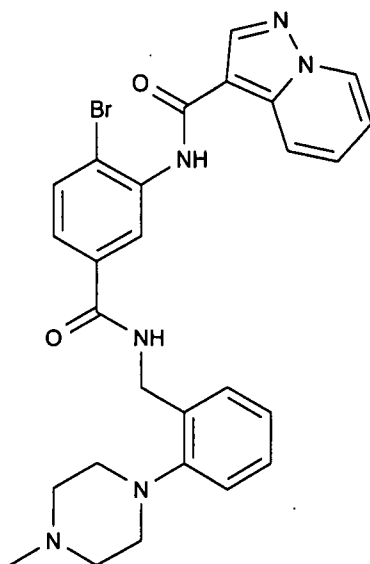
LCMS: Rt 0.78 min; MS m/z 549.2 [M+H]⁺; 方法 2minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.52 (1H, s), 8.53 (1H, s),

8.25 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.22 (3H, m), 7.10 (1H, t), 4.72 (2H, d), 3.0 (4H, br s), 2.67 (4H, br s), 2.37 (3H, s)。

實例 5.2

N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲酰基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺



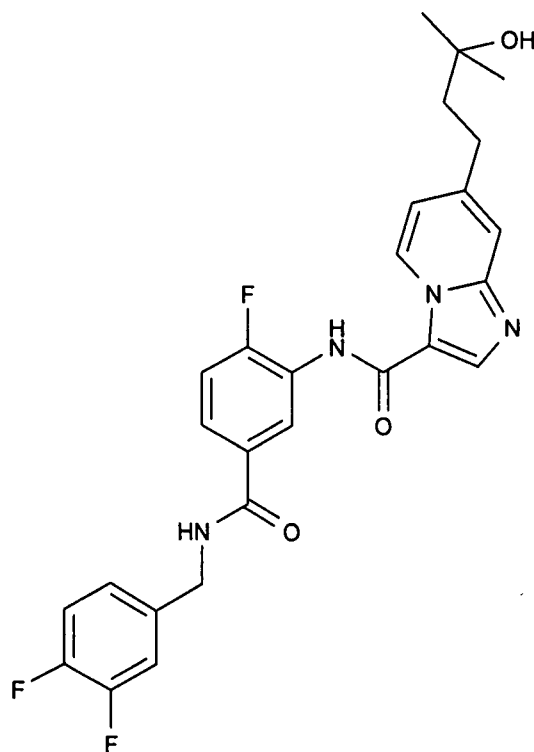
類似於實例 5.1，自 3-胺基-4-溴-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)苄酰胺(實例 5.1，步驟 1)及吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧基氯化物(市售)製備標題化合物；

LCMS：Rt 2.12 min；MS m/z 547.3、549.3 [M+H]⁺；方法 LowpH_v002。

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 9.90 (1H, s), 9.05 (1H, t), 8.85 (1H, d), 8.79 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.54 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.13 (2H, m), 7.05 (1H, m), 4.57 (2H, d), 2.87 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.23 (3H, s)。

實例 6.1

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟 1：3-(3-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基胺甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯

在氮氣下，將 7-溴-N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(中間物 3A)(1 g, 1.987 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.091 g, 0.099 mmol)及三第三丁基四氟硼酸鎂(0.058 g, 0.199 mmol)合併於 THF(60 ml)中，且以氮($\times 3$)再填充使混合物充分脫氣。添加(3-乙氧基-3-側氧基丙基)溴化鋅(II)(19.87 ml, 9.93 mmol)且將混合物在 60°C 下加熱 100 min。冷卻至室溫後，使混合物吸附至二氧化矽上，且藉由以 DCM 中 0-6% MeOH 溶離之層析純化產生黃色油狀物，其經 EtOAc 濕磨，得到標題化合物；

LCMS : Rt 0.99 min ; MS m/z 525 [M+H]⁺ ; 方法
2minLC_v003

步驟 2 : N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

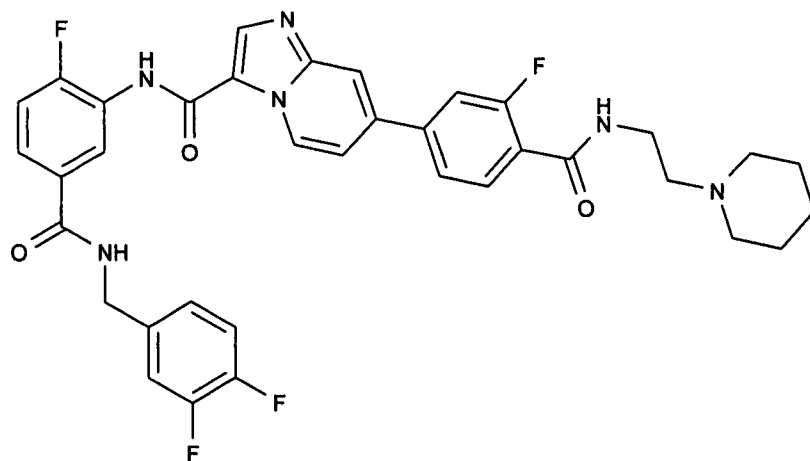
將 3-(3-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基胺甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)丙酸乙酯(步驟 1)(50 mg, 0.095 mmol)懸浮於無水乙醚中且冷卻至 0°C。添加甲基溴化鎂(0.318 ml, 3.0 M 於乙醚中, 0.953 mmol), 且攪拌混合物且經 16 h 使其溫至室溫。將混合物分配於 10% 檸檬酸水溶液與 EtOAc 之間。將有機物分離、乾燥(MgSO₄)、過濾且蒸發至乾燥。藉由在二氧化矽上層析以 DCM 中之 0-10% MeOH 溶離來純化殘餘物, 得到標題產物;

LCMS : Rt 0.97 min ; MS m/z 511.4 [M+H]⁺ ; 方法
2minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.45 (2H, d), 9.08 (1H, t), 8.45 (1H, s), 8.35 (1H, d), 7.75 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.15-7.38 (3H, m), 7.10 (1H, d), 4.58 (2H, s), 2.88 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.30 (6H, s)。

實例 7.1

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-(哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺
鹽酸鹽



步驟1：4-(3-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基胺甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸甲酯

將7-溴-N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(中間物3A)(500 mg, 0.993 mmol)、2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯(306 mg, 1.093 mmol)及碳酸鉍(1295 mg, 3.97 mmol)於水(2 ml)/DME(5 ml)中混合以產生懸浮液。以氮氣使混合物脫氣且添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(40.6 mg, 0.050 mmol)。使用微波輻射將反應混合物 100°C 下加熱1 h且分配於EtOAc與水之間。將有機部分分離，乾燥(MgSO_4)且在真空下濃縮。用MeOH/乙醚濕磨粗產物，得到標題化合物；

LCMS : Rt 1.09 min ; MS m/z 567. $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 2minLC_v003

步驟2：N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-(3-氟-4-(2-(哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

將4-(3-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基胺甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸甲酯(步驟1)(50 mg,

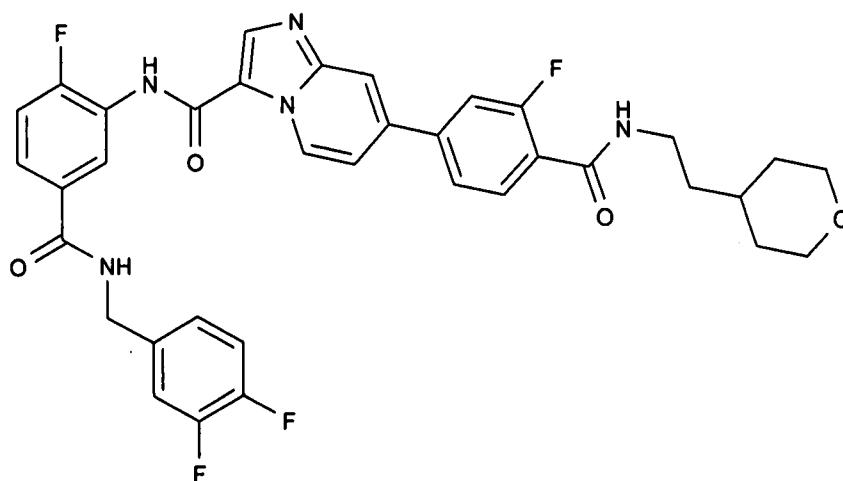
0.087 mmol)、2-哌啶-1-基-乙胺(0.260 mmol)及TBD(12.07 mg, 0.087 mmol)於THF(289 μ l)中加熱至70°C持續2天。將混合物以水(4 ml)稀釋且使用相分離器以DCM萃取。於真空下濃縮有機部分且將殘餘物溶解於DMSO中。藉由製備型LC-MS進行粗產物之純化。將所得溶離份負載至預濕潤(MeOH)之Isolute® SCX-2濾筒上且以MeOH洗滌。以MeOH中之7 M氨溶離產物。將所得殘餘物以2 M HCl(於EtOH中, 1當量)處理且在真空下濃縮以產生鹽酸鹽形式之標題化合物;

LS-MS : Rt 3.79 min ; MS m/z 673 [M+H]⁺ ; 方法 10minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.1(1H, s), 9(1H, bs), 8.6(1H, d), 8.4(1H, s), 8.2(2H, m), 7.9-7.7 (3H, m), 7.6(1H, s), 7.4(2H, m), 7.2(1H, m), 4.5(2H, d), 3.4(2H, m), 3.2(2H, s), 2.4(4H, m), 1.5 (4H, m), 1.4(2H, m)。

實例 7.2

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽



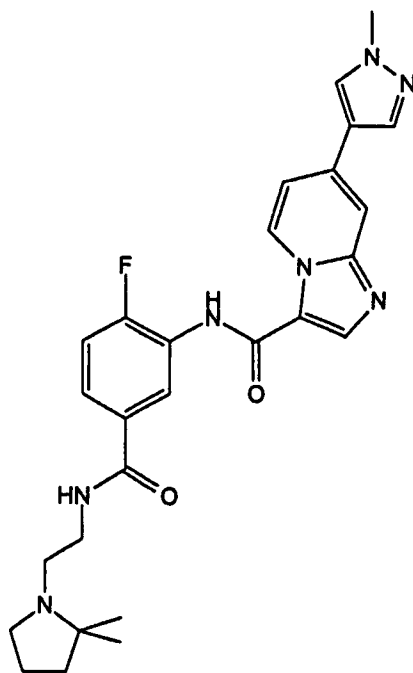
類似於實例 7.1，在步驟 2 中使用適當胺來製備標題化合物。藉由以 2 M HCl(於乙醚中)處理 N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺且在真空下移除溶劑來獲得鹽酸鹽；

LC-MS : Rt 3.49 min ; MS m/z 674 [M+H]⁺ ; 方法 10minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.1 (1H, s) 8.4(2H, m), 8.25(2H, m), 7.9(1H, d), 7.8(1H, d), 7.7(1H, t), 7.65(2H, d), 7.4(3H, m), 7.2(1H, m), 4.5 (2H, d), 3.8 (2H, M), 3.3 (3H, m) 3.15 (1H, s), 1.6 (3H, m), 1.5 (2H, m), 1.1(2H, m)。

實例 7.3

N-(5-((2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基)胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺



步驟1：4-氟-3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)苯甲酸

將包含3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-4-氟苯甲酸甲酯(中間物1A)(5.41 g, 13.79 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-基醯酸(1.911 g, 15.17 mmol)、Pd(dppf)Cl₂.DCM(1.127 g, 1.379 mmol)及碳酸鉍(13.48 g, 41.4 mmol)於DME(100 ml)及水(10 ml)中之混合物在100℃下加熱4 h。添加3當量碳酸鈉且將混合物加熱至100℃持續6 h。另外添加3當量碳酸鈉且將反應在100℃下加熱隔夜。

將反應混合物冷卻至50℃且經玻璃纖維濾紙過濾。將濾液酸化至pH 3且使其冷卻至室溫。所形成之棕色沈澱物經真空過濾收集且在45℃下乾燥而產生標題化合物；

LC-MS：Rt 0.68 min；MS m/z 380/381 {M+H}⁺；方法 2minLC_v003。

步驟2：N-(5-((2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

用®T3P(丙基膦酸酐)(50% w/w於EtOAc中)(15.88 g, 24.95 mmol)逐滴處理4-氟-3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)苯甲酸(步驟1)(6.31 g, 16.63 mmol)、2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙胺(2.84 g, 19.96 mmol)及三乙胺(6.96 ml, 49.9 mmol)於DMF(36.9 ml)及EtOAc(2 ml)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌16 h且

以 10% MeOH/EtOAc(62.7 ml)稀釋。以 0.5 M LiCl、H₂O及飽和 NaHCO₃洗滌混合物。以 10% MeOH EtOAc(62.7 ml)(3×100 ml)反萃取含水層。將經合併之有機萃取物乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空下濃縮。將所得固體以 EtOAc濕磨且在 45℃ 下乾燥，得到標題化合物；

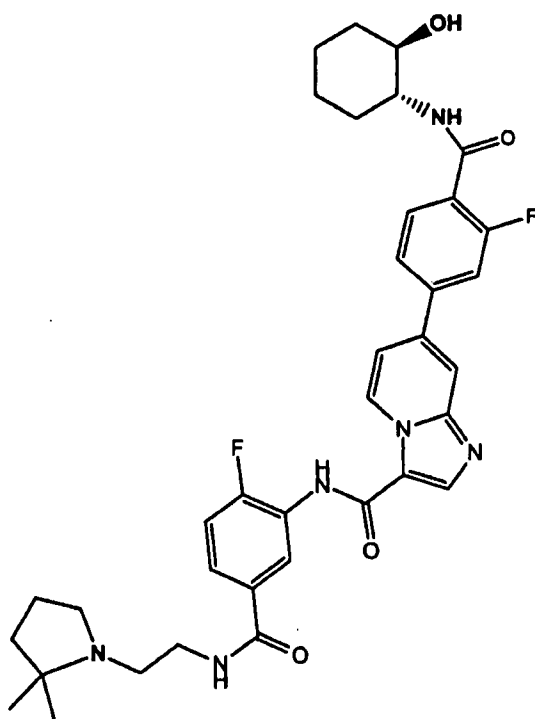
LC-MS：Rt 0.59 min；MS m/z 504/505/506 {M+H}⁺；方法 2minLC_v003

藉由將產物負載至 2 個預洗滌 10 g Isolute SCX-2 管柱上且經 MeOH 洗滌進行進一步純化。以 MeOH 中之 2 N NH₃ 溶離產物以產生棕色溶液，其經 EtOAc 濕磨，得到標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.4 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.3 (1H, m), 8.2 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.4 (1H, m), 7.3 (1H, t), 4.0 (3H, s), 3.5 (2H, m), 2.9 (2H, t), 2.7 (2H, t), 1.8 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.0 (6H, s)。

實例 7.4

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-((1R,2R)-2-羥基環己基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺



步驟 1：7-溴-N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲酯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺

將 3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺基)-4-氟苯甲酸(藉由使用 NaOH 水解 3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺基)-4-氟苯甲酸甲酯(中間物 1A)而製備)(700 mg, 1.851 mmol)、2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙胺(290 mg, 2.036 mmol)及三乙胺(0.774 ml, 5.55 mmol)溶解於 EtOAc(7.284 ml)及 DMF(1.28 ml)中，以產生黃色溶液。添加®T3P(丙基膦酸酐)(1.620 ml, 2.036 mmol)且將混合物在室溫下攪拌 90 min。將反應混合物以 EtOAc 稀釋且以 0.5 M LiCl 水溶液及飽和 NaHCO₃ 洗滌。將有機部分乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空下濃縮。用 EtOAc/異己烷濕磨殘餘物，產生呈白色固體狀之標題化合物；

LC-MS：Rt 0.67 min；MS m/z 503/504/505 {M+H}⁺；方

法 2minLC_v003

步驟 2：4-(3-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸甲酯

類似於實例 7.3 步驟 1，自 4-(甲氧基羰基)苯基酮酸及 7-溴-N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺(步驟 1)製備標題化合物；

LC-MS：Rt 0.75 min；MS m/z 576/577 [M+H]⁺；方法 2minLC_v003

步驟 3：4-(3-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸

將包含 4-(3-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸甲酯(步驟 2)(409 mg, 0.711 mmol)及氫氧化鈉(142 mg, 3.55 mmol)於 MeOH(5 ml)中之混合物在 60°C 下加熱隔夜。

在真空下濃縮反應混合物，且將所得殘餘物溶解於水中且使用 1 M HCl 調節至 pH 5。藉由過濾收集固體沈澱物且在 45°C 下乾燥。於真空下濃縮含水部分且將殘餘物於 5% MeOH 之 DCM 溶液中音波處理。過濾所得懸浮液且將濾液與來自第一次過濾之固體沈澱物合併。將經合併之產物蒸發至乾燥且在 45°C 下於真空烘箱中乾燥。

LC-MS：Rt 0.68 min；MS m/z 562/563 {M+H}⁺；方法 2minLC_v003

步驟 4：N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-

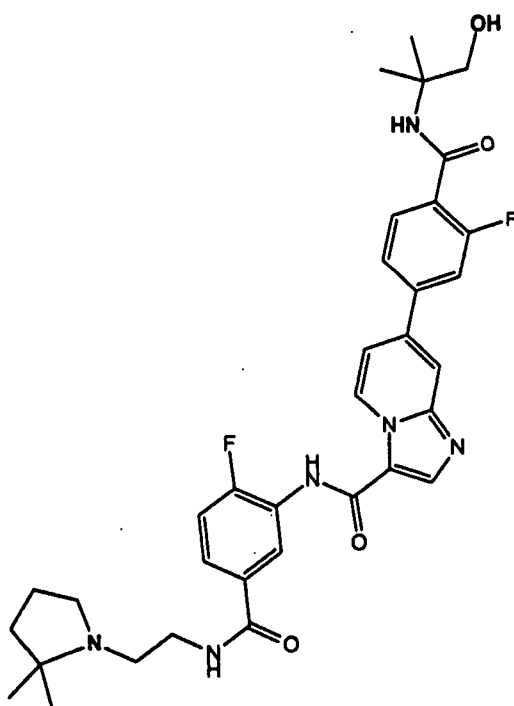
氟苯基)-7-(3-氟-4-((1R,2R)-2-羥基環己基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

類似於實例 7.3 步驟 2，自 (1R,2R)-2-胺基環己醇及 4-(3-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸(步驟 3)製備標題化合物；

LC-MS : Rt 0.70 min ; MS m/z 659/660 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003

實例 7.5

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺



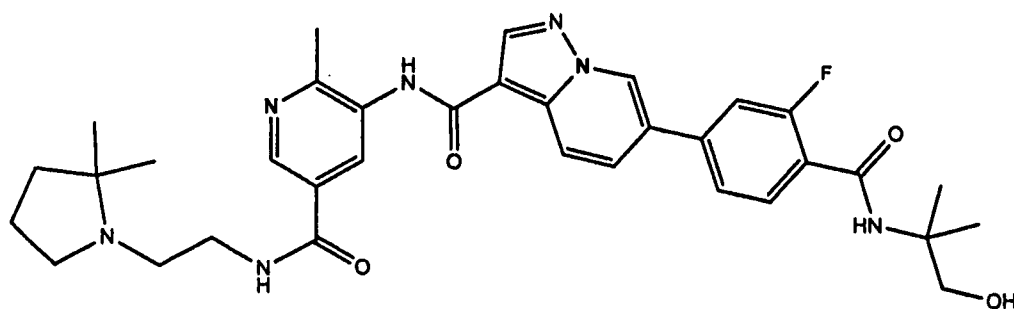
類似於實例 7.4，自 4-(3-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-

基)-2-氟苯甲酸(步驟3)及2-胺基-2-甲基丙-1-醇製備標題化合物；

LC-MS : Rt 0.69 min ; MS m/z 633/634/635 [M+H]⁺ ; 方法 2minLC_v003。

實例 7.6

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲鹽基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺



步驟 1、2 及 3 : 4-(3-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-甲基吡啶-3-基胺甲鹽基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸

類似於實例 7.4 步驟 1、2 及 3，自中間物 1E 製備標題化合物；

LC-MS : Rt 0.72 min ; MS m/z 559 {M+H}⁺ ; 方法 2minLowpHv01。

步驟 4 : N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲鹽基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺

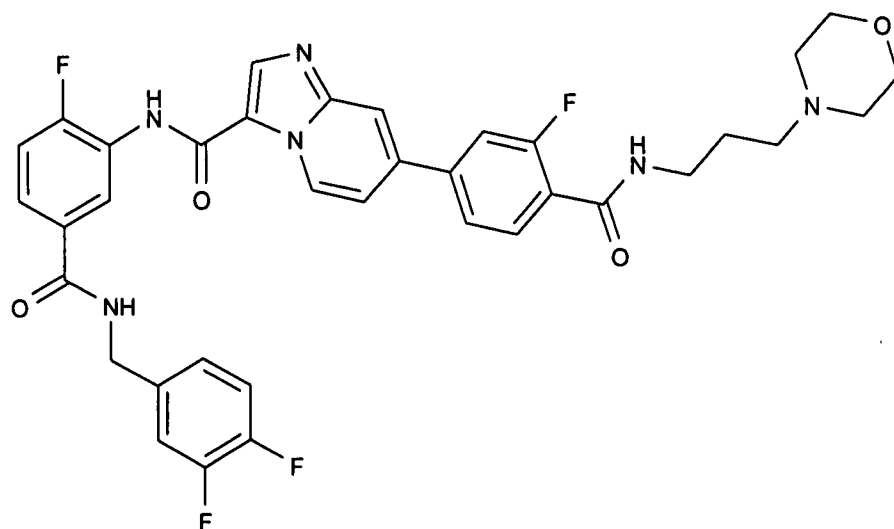
以 HATU(53.9 mg, 0.142 mmol)及 DMF(1 ml)處理 2-胺

基-2-甲基丙-1-醇 (12.64 mg, 0.142 mmol)、4-(3-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-甲基吡啶-3-基胺甲鹽基)吡啶并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸 (72 mg, 0.129 mmol) 及三乙胺 (0.054 ml, 0.387 mmol) 於 DCM (5 ml) 中之溶液。在室溫下攪拌 3 h 之後，將反應混合物以 DCM 稀釋且以飽和 NaHCO_3 及 H_2O 洗滌。將有機部分分離、乾燥 MgSO_4 且在真空下濃縮。藉由在二氧化矽上急驟管柱層析以 MeOH/DCM 中之 0-25% 2 M NH_3 溶離來純化產物。將產物溶離份合併且濃縮以產生橙色油狀物，其經 $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ 濕磨以產生淺棕色固體。

LC-MS: Rt 0.74 min; MS m/z 630/631/632 $\{\text{M}+\text{H}\}^+$; 方法 2minLowpHv01

實例 8.1

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苄基)-7-(3-氟-4-(3-(N-嗎啉基)丙基胺甲鹽基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺鹽酸鹽



步驟1：4-(3-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苄基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸

將4-(3-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苄基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸甲酯(實例7.1，步驟1)(497 mg，0.862 mmol)及2 M NaOH(4311 μ L，8.62 mmol)於MeOH(2874 μ L)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。於真空下移除溶劑且將殘餘物以2 M HCl酸化至pH 2且以DCM萃取。將有機萃取物經MgSO₄乾燥、過濾且在真空下濃縮，得到標題化合物；

LCMS：Rt 0.66 min；MS m/z 563 [M+H]⁺；方法2minLC_30_v003

步驟2：N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苄基)-7-(3-氟-4-(3-(N-嗎啉基)丙基胺甲鹽基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺鹽酸鹽

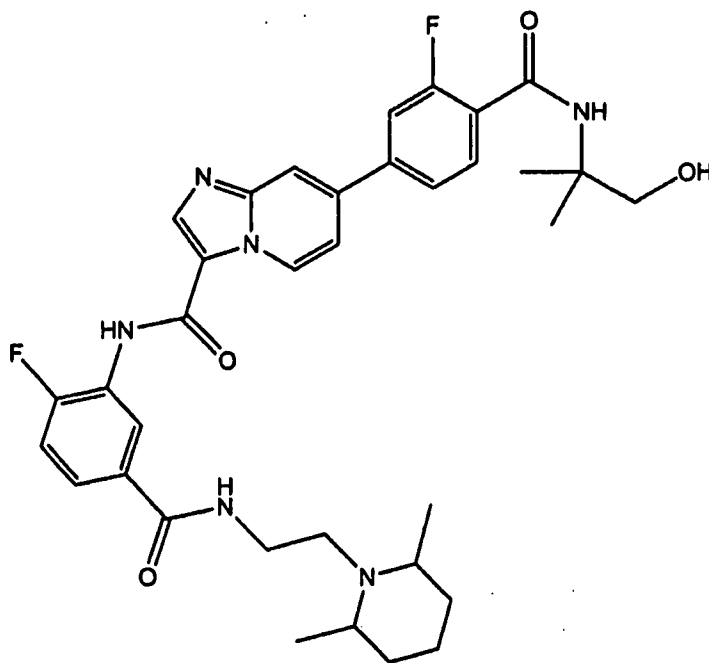
將包含4-(3-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苄基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸(100 mg，0.178 mmol)、3-(N-嗎啉基)丙-1-胺(51.3 mg，0.356 mmol)、HATU(74.4 mg，0.196 mmol)及胡寧鹼(Hunig's base)(34.2 μ L，0.196 mmol)於THF(593 μ L)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。於真空下移除溶劑且將殘餘物分配於水與DCM之間。將有機部分經MgSO₄乾燥、過濾且在真空下濃縮。藉由在二氧化矽上層析以0-20% 2 M NH₃/甲醇/TBME溶離來純化殘餘物。以乙醚中之2 M HCl處理所得固體且在真空下濃縮，得到標題化合物；

LCMS : Rt 3.09 min ; MS m/z 688 [M+H]⁺ ; 方法
10minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.5(1H, s), 10.4(1H, bs), 9.5(1H, d), 9.2(1H, t), 8.8(1H, s), 8.6(1H, bs), 8.3(1H, s), 8.2(1H, d), 7.9(1H, d) 7.8(1H, m), 7.7(1H, d), 7.5(1H, m), 7.4(1H, m) 7.2(1H, m) 4.5(2H, d), 4(2H, d), 3.75(2H, t), 3.45(4H, m), 3.1(4H, m) 2(2H, m)。

實例 8.2

N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺



步驟 1 : 4-(3-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸

類似於實例 1.20 , 自 7-溴-N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

(中間物 4C)及 3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基酮酸製備標題化合物；

LCMS : Rt 0.50 min ; MS m/z 294 [M+H]⁺ ; 方法 2minLowpH

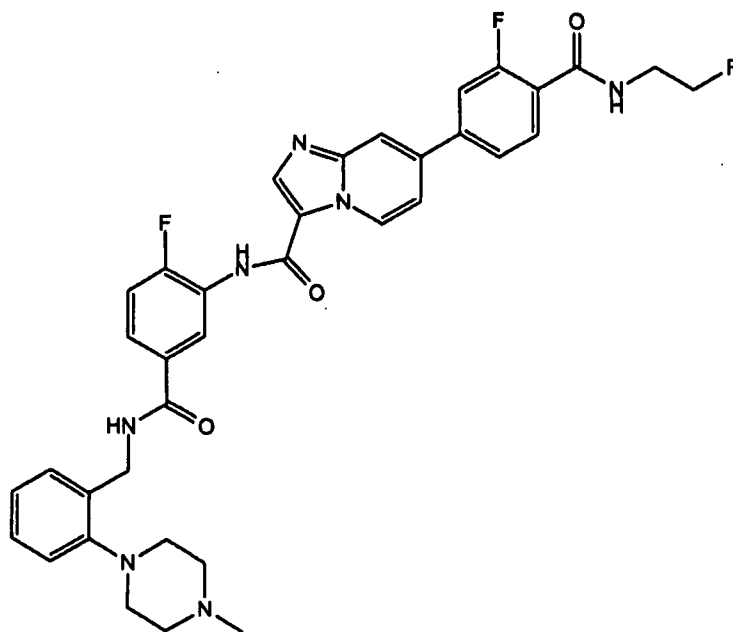
步驟 2 : N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

類似於實例 8.1、步驟 2，自 4-(3-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸(步驟 1)及 2-胺基-2-甲基丙-1-醇製備標題化合物；

LCMS : Rt 0.73 min ; MS m/z 647 [M+H]⁺ ; 方法 2minLowpH

實例 8.3

7-(3-氟-4-(2-氟乙基胺甲鹽基)苯基)-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺



步驟 1：2-氟-4-(3-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苄基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯甲酸甲酯

類似於實例 1.1 步驟 2，自 7-溴-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺(實例 1.1 步驟 1)及 3-氟-4-(甲氧基羰基)苄基酮酸製備標題化合物；

LC-MS：Rt 0.79 min；MS m/z 639/640 {M+H}⁺；方法 2minLC_v003

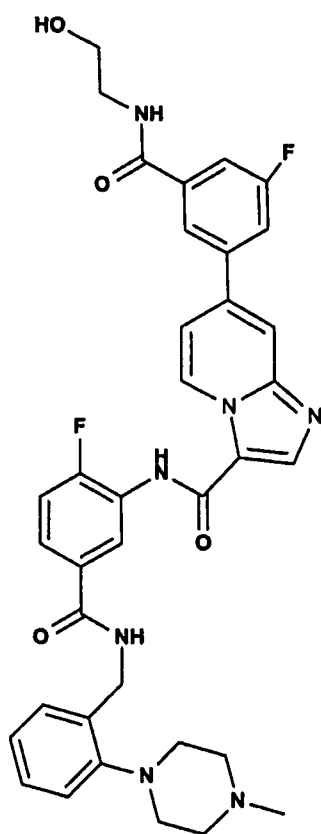
步驟 2 及 3：7-(3-氟-4-(2-氟乙基胺甲鹽基)苄基)-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

類似於實例 8.1 步驟 1 及 2，自 2-氟-4-(3-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苄基胺甲鹽基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯甲酸甲酯(步驟 1)及 2-氟乙胺製備標題化合物；

LC-MS：Rt 0.74 min；MS m/z 670/671 {M+H}⁺；方法 2minLC_v003

實例 8.4

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苄基)-7-(3-氟-5-(2-羥乙基胺甲鹽基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

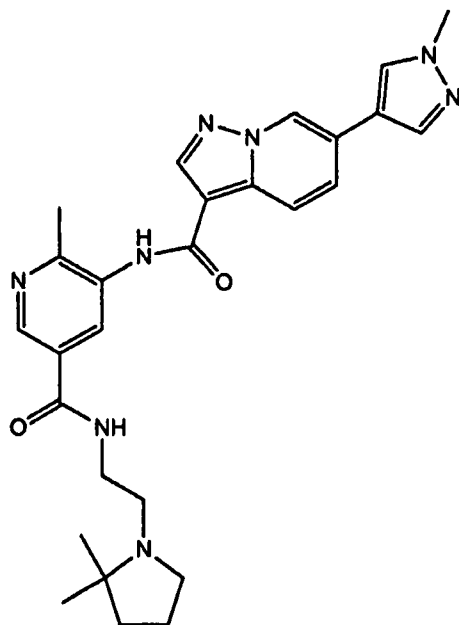


●

●

●

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺



步驟 1：5-(6-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-6-甲基菸
鹼酸甲酯

以亞硫醯氯(18.67 ml, 256 mmol)處理甲苯(80 ml)中之6-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(7.71 g, 32.0 mmol)且加熱至110°C持續6 h。於真空下移除溶劑且將殘餘物以吡啶(80 ml)、5-胺基-6-甲基菸鹼酸甲酯(4.25 g, 25.6 mmol)及經烘箱乾燥的分子篩處理。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後以MeOH(250 ml)處理。藉由過濾移除所得懸浮液。用甲醇濕磨濾液且分離所產生之固體，得到標題化合物；

LCMS : Rt 0.91 min ; MS m/z 391.4 [M+H]⁺ ; 方法
2minLowpH

步驟2：6-甲基-5-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)菸鹼酸

將 5-(6-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-6-甲基菸鹼酸甲酯(步驟1)(7 g, 17.99 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(4.49 g, 21.58 mmol)及碳酸鉍(23.44 g, 71.9 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(60 ml)及水(25.00 ml)中攪拌。以氮氣再填充使混合物充分脫氣。添加PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(0.350 g, 0.429 mmol)且以氮氣再填充使混合物充分脫氣，將混合物在100℃下攪拌7 h且隨後冷卻至50℃，且經玻璃纖維紙過濾。藉由添加2 M HCl使濾液酸化至pH 5且過濾。將泡沫狀殘餘物溶解於DCM/MeOH(1:1)中且與甲苯(×2)共沸。將所得固體在真空烘箱中乾燥，得到標題化合物；

LCMS : Rt 0.69 min ; MS m/z 377.5 [M+H]⁺ ; 方法 2minLowpH

步驟3：N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺

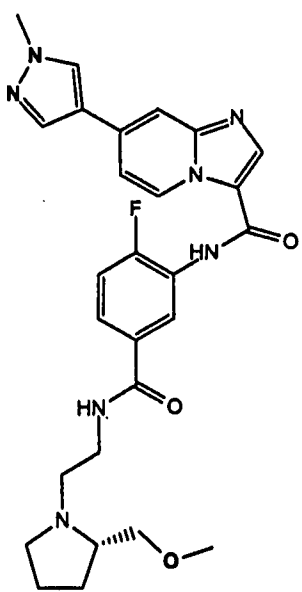
將6-甲基-5-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺基)菸鹼酸(6.6 g, 1.1當量)及2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙胺(2.397 g, 11.14 mmol)於DMF(100 ml)中合併且以DIPEA(8.34 ml, 47.7 mmol)，繼而以HATU(4.44 g, 11.67 mmol)處理。在室溫下攪拌90 min之後，將混合物分配於水(1 L)與EtOAc(750 ml)之間。藉由過濾移除所得懸浮液且將有機部分以碳酸氫鈉水溶液、0.5 M氯化鋰、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且蒸發至乾燥。藉由在二氧化矽上層析以MeOH/TBME中之0-20% 2 M NH₃溶離來純化，得到殘餘物，其自丙酮再結晶，得到標題化合物。

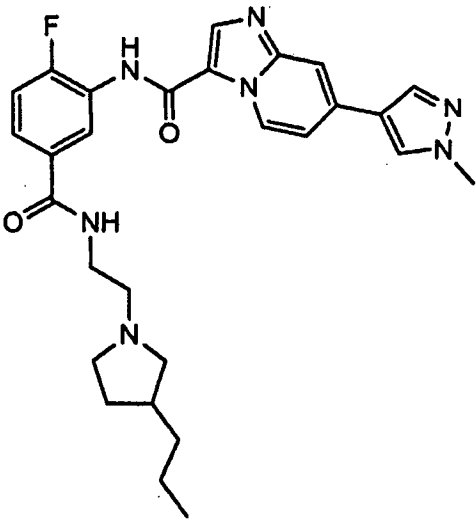
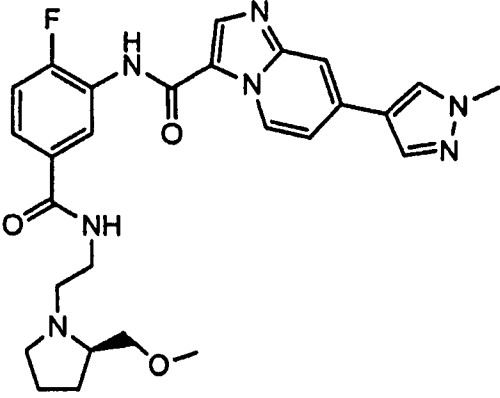
物；

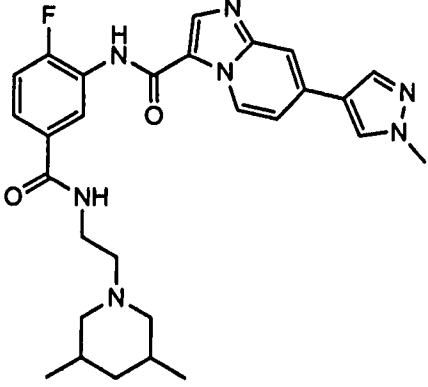
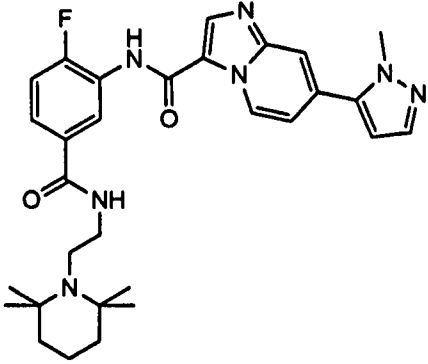
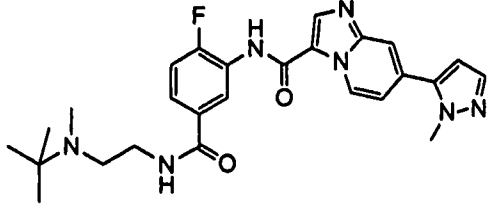
LCMS : Rt 0.61 min ; MS m/z 501 [M+H]⁺ ; 方法 2minLowpH
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.75 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.75 (2H, m), 8.58 (1H, t), 8.32 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.82 (1H, d), 3.89 (3H, s), 3.34 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.56 (3H, s), 1.69 (2H, m), 1.53 (2H, m) 0.92 (6H, s)。

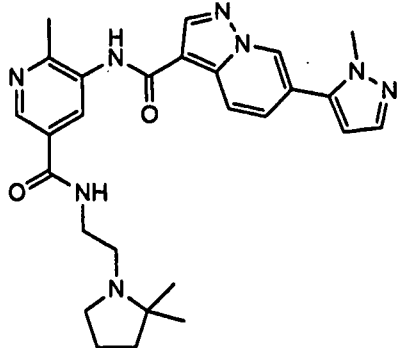
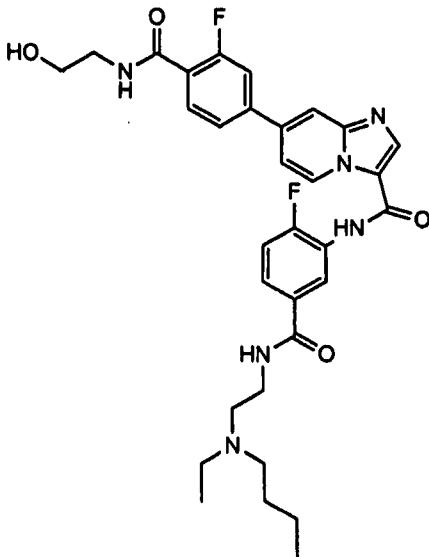
藉由與實例9類似之方法，自適當起始化合物製備下表實例之化合物(表4)，其製備在「中間物製備」部分中詳述。

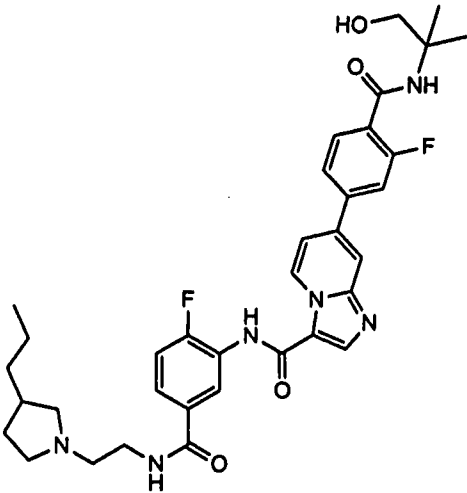
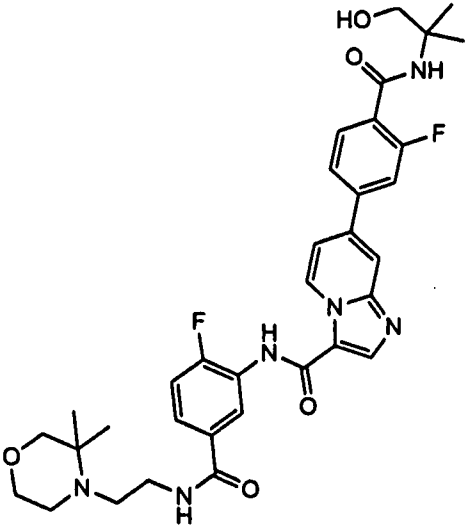
表 4

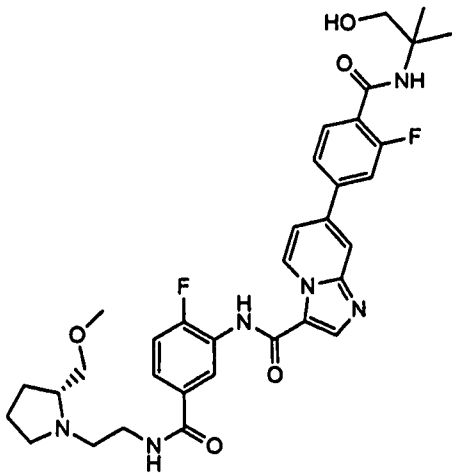
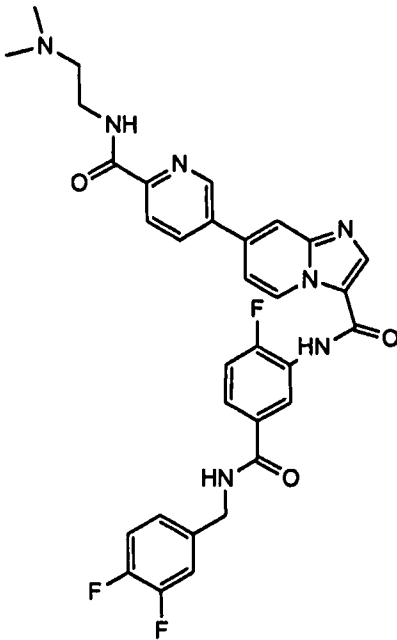
實例.	結構名稱	[M+H] ⁺ /NMR
9.1	 (S)-N-(2-氟-5-(2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺	Rt 0.59 min ; MS m/z 520 [M+H] ⁺ ; 方法 2minLowpHv01

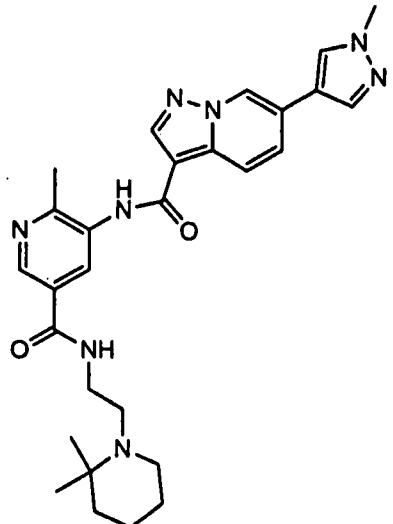
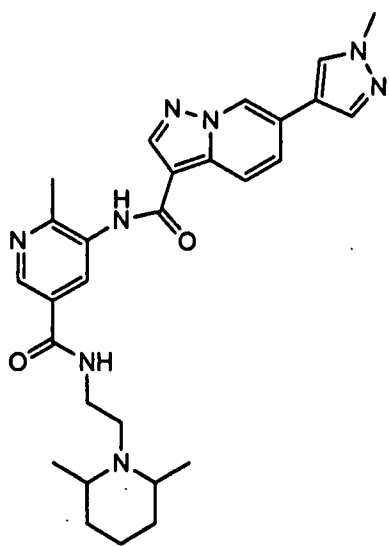
9.2	 N-(2-氟-5-((2-(3-丙基吡咯啉-1-基)乙基)胺甲酯基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺	Rt 2.40 min ; MS m/z 516.5 [M+H] ⁺ ; 方法 10minLowpHv01
9.3	 (R)-N-(2-氟-5-((2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)乙基)胺甲酯基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺	Rt 0.57 min ; MS m/z 520/521 [M+H] ⁺ ; 方法 2minLowpHv01

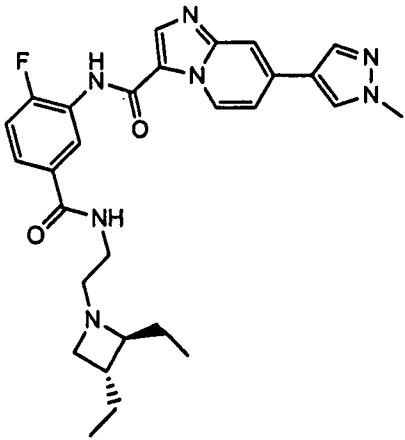
9.4	 N-(5-((2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	Rt 2.36 min : MS m/z 516 [M+H]⁺ 方法 10minLowpHv01
9.5	 N-(2-氟-5-((2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲酰基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺盐	LCMS : Rt 0.81 min ; MS m/z 546.4 [M+H]⁺ ; 方法 2minLowpH
9.6	 N-(5-((2-(第三丁基(甲基)胺基)乙基)胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺盐	LCMS : Rt 0.75 min ; MS m/z 492.3 [M+H]⁺ ; 方法 2minLC_v003

9.7	 N-(5-((2-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)乙基)胺甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺鹽酸鹽	LCMS : Rt 0.59 min ; MS m/z 501/502/503 {M+H}⁺ ; 方法2minLC_v003
9.8	 N-(5-((2-(丁基(乙基)胺基)乙基)胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-((2-羥乙基)胺甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	LCMS : Rt 0.66 min ; MS m/z 607/608 {M+H}⁺ ; 方 法2minLC_v003

9.9	 7-(3-氟-4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)胺甲酰基)苯基)-N-(2-氟-5-((2-(3-丙基吡咯啉-1-基)乙基)胺甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	LCMS : Rt 0.79 min ; MS m/z 648.6 [M+H] ⁺ ; 方法 2minLowpH Int 6B及Int 8A
9.10	 N-(5-((2-(3,3-二甲基(N-吗啉基))乙基)胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)胺甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	LCMS : Rt 0.74 min ; MS m/z 650.6 [M+H] ⁺ ; 方法 2minLowpH

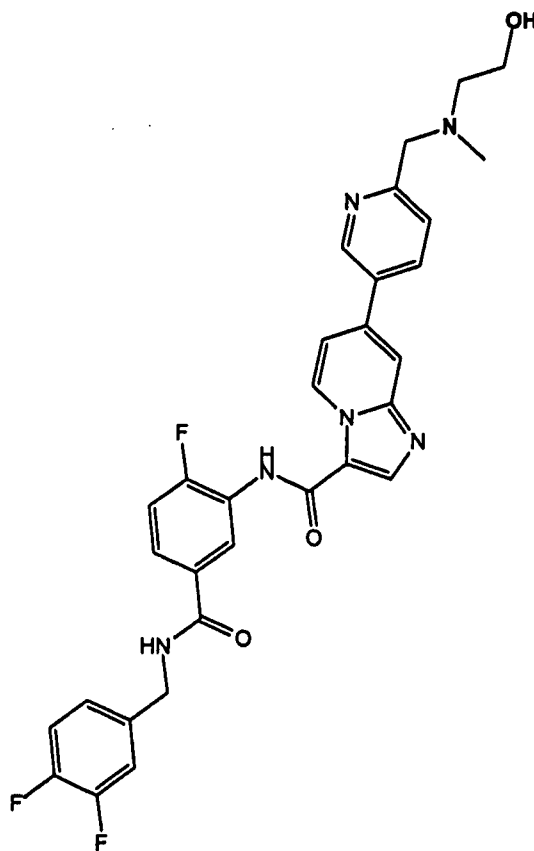
9.11	 (R)-7-(3-氟-4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)胺甲酯基)苯基)-N-(2-氟-5-((2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)乙基)胺甲酯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺	LCMS : Rt 0.75 min ; MS m/z 648.7 [M+H] ⁺ ; 方法 2minLowpH
9.12	 N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲酯基)-2-氟苄基)-7-(6-((2-(二甲胺基)乙基)胺甲酯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酯胺	LCMS : Rt 0.74 min ; MS m/z 616.6 [M+H] ⁺ ; 方法 2minLowpH

9.13	 N-(5-((2-(2,2-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	LCMS : Rt 0.66 min ; MS m/z 515.7 [M+H]⁺ ; 方法 2minLowpH
9.14	 N-(5-((2-(2,6-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺	LC-MS : Rt 0.62 min ; MS m/z 515.7 {M+H}⁺ ; 方法2minLC_v003

9.15	 N-(5-((2-((2S,3R)-2,3-二乙基氮雜環丁烷-1-基)乙基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	LC-MS : Rt 0.66 min ; MS m/z 518.5 [M+H]⁺ ; 方法2minLowpHv01
------	--	--

實例 10.1:

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟1：N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(6-甲鹽基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

以PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂加合物(0.219 g, 0.268 mmol)處理包含7-溴-N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺(中間物3A)(2.7 g, 5.36 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶甲醛(1.375 g, 5.90 mmol)及碳酸鉍(6.99 g, 21.46 mmol)於DME(30 ml)及水(3 ml)中之混合物。將混合物置於氮氣下且在100℃下加熱1 h。於真空下濃縮所得混合物且將殘餘物溶解於10%三氟乙醇/CHCl₃中。以水及NaHCO₃洗滌有機物且在真空下濃縮。藉由在二氧化矽上層析以MeOH/DCM中之0-30% 2 M NH₃溶離來純化，得到標題產物；

LC-MS：Rt 0.67 min；MS m/z 530/531 {M+H}⁺；方法 2minLC_v003

步驟2：N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(6-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

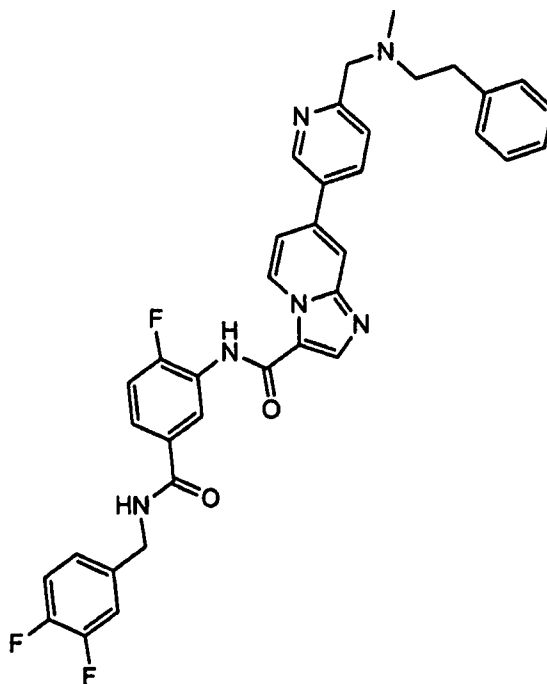
將N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(6-甲鹽基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺(步驟1)(100 mg, 0.189 mmol)、2-(甲胺基)乙醇(70.9 mg, 0.944 mmol)及分子篩於EtOH(2 ml)中之懸浮液在70℃下加熱隔夜。將混合物冷卻至0℃且以硼氫化鈉(7.15 mg, 0.189 mmol)處理。使混合物溫至室溫且攪拌隔夜。藉由過濾移除所得懸浮液且在真空下濃縮濾液。將殘餘物分配於EtOAc與水之間。

將有機部分分離、以 NaHCO_3 洗滌，乾燥 (MgSO_4) 且在真空下濃縮。藉由以 25-50% 0.1% TFA 乙腈/水溶離之製備型層析純化殘餘物產生溶離份，將其合併且以 NaHCO_3 及 5% 三氟乙醇/DCM 稀釋。將有機物分離、乾燥且在真空下濃縮以產生白色固體。用 EtOH/乙醚濕磨固體以產生呈白色固體狀之標題化合物；

LC-MS: Rt 0.74 min; MS m/z 589/590/591 {M+H}⁺; 方法 2minLC_v003

實例 10.2

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-((甲基(苯乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



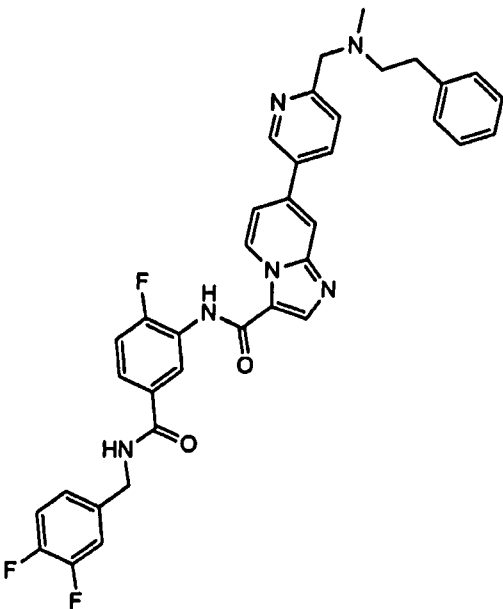
類似於實例 10.1，自步驟 2 中之適當胺來製備標題化合物；

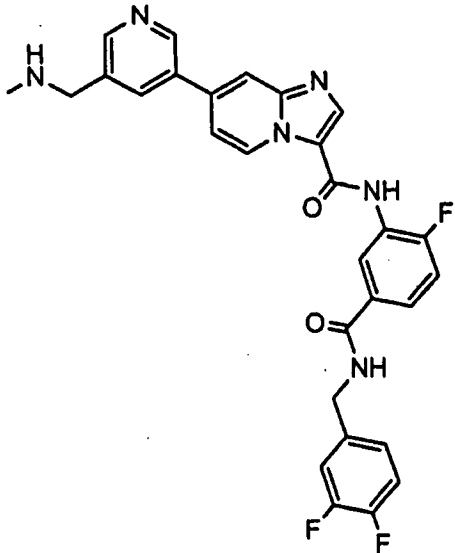
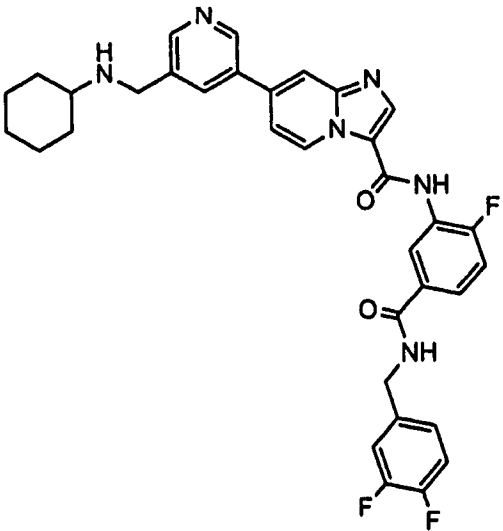
LC-MS: Rt 0.83 min; MS m/z 649/650 {M+H}⁺; 方法

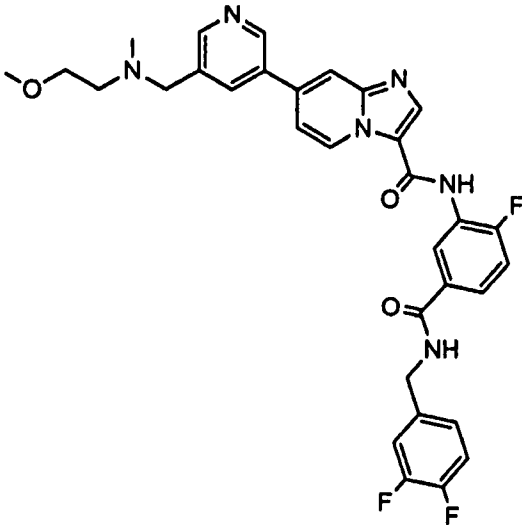
2minLC_v003。

藉由與實例10類似之方法，自適當起始化合物製備下表實例之化合物(表5)，其製備在「中間物製備」部分中詳述。

表 5

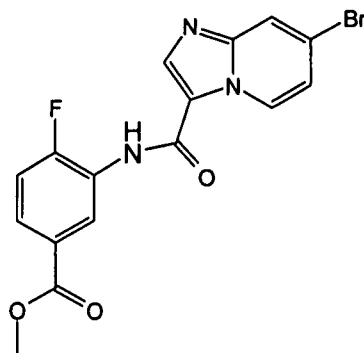
實例.	結構名稱	[M+H] ⁺ /NMR
10.2	 N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-((甲基(苯乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	LC-MS : Rt 0.83 min ; MS m/z 649/650 {M+H} ⁺ ; 方法2minLC_v003。

10.3	 N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(5-((甲胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	LCMS : Rt 0.71 min ; MS m/z 544.5 [M+H] ⁺ ; 方法 A
10.4	 7-(5-((環己基胺基)甲基)吡啶-3-基)-N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	LCMS : Rt 0.80 min ; MS m/z 612.6 [M+H] ⁺ ; 方法 A

10.5	 N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(5-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺	LCMS : Rt 0.74 min ; MS m/z 602.6 [M+H]⁺ ; 方法 A
------	---	---

中間物製備

中間物 1A 3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-4-氟苯甲酸甲酯



步驟 1 : (Z)-2-氯-1-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-酚酸鉀

以 2-甲基丙-2-醇酸鉀 (18.31 g, 163 mmol) 緩慢處理 (經 3 h) 2-氯乙酸乙酯 (17.47 ml, 163 mmol) 及 甲酸乙酯 (13.18 ml, 163 mmol) 於乙醚 (250 ml) 中之冷卻 (0°C) 懸浮液, 溫度維持在低於 5°C。在真空下濃縮混合物且將所得固體以

乙醚洗滌且乾燥(47°C 於真空烘箱中)，得到標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.95 (1H, s), 3.9 (2H, q), 1.1 (3H, t)。

步驟2：7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸乙酯

將4-溴吡啶-2-胺(10 g, 57.8 mmol)及(Z)-2-氯-1-乙氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-酚酸鉀(步驟1)(23.4 g, 124 mmol)於乙醇(200 ml)中之溶液冷卻至5°C。逐滴添加硫酸(7.70 ml, 144 mmol)且使反應在90°C下加熱至回流持續3 h。將混合物冷卻至室溫且緩慢添加TEA(20.03 ml, 144 mmol)，且在90°C下繼續加熱18 h。冷卻至室溫後，過濾混合物且將固體分配於EtOAc與2 M HCl水溶液之間。鹼化含水層(NaOH, 固體顆粒)且使用EtOAc萃取。將經合併之有機萃取物乾燥(MgSO_4)且在真空下濃縮，得到標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.1 (1H, d), 8.3 (1H, s), 8.2 (1H, s), 7.4 (1H, d), 4.4 (2H, q), 1.4 (3H, t)。

步驟3：7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸

以2 M NaOH(172 ml, 343 mmol)處理MeOH(172 ml)中之7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸乙酯(步驟2)(30.81 g, 114 mmol)且將混合物加熱至60°C持續40分鐘。於真空下移除揮發性溶劑且以2 M硫酸氫鈉溶液處理粗物質以將pH調整至6-7。藉由過濾收集所得固體且添加至水(400 ml)中。攪拌混合物且加熱至90°C持續1 h。冷卻至室溫後，過濾懸浮液且在40°C下真空烘箱中乾燥，得到標題產物；

LC-MS : Rt 0.59 min ; MS m/z 243.1 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003

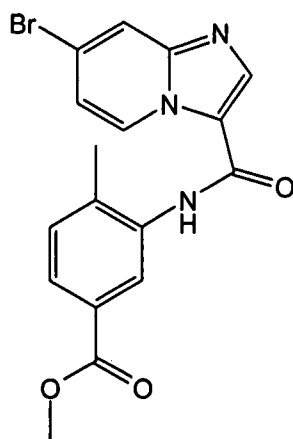
步驟 4：3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-4-氟苯甲酸甲酯

在 N₂ 下，將包含 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(步驟 3)(1.8 g，約 7.47 mmol)及亞硫醯氯(10 ml，137 mmol)之混合物在回流下加熱 1.5 h。在真空下濃縮反應混合物且與甲苯共沸。添加 3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯(1.263 g，7.47 mmol)(在 45°C 下預乾燥)，繼而添加吡啶且將混合物在室溫下在 N₂ 下攪拌隔夜。將反應混合物以 EtOAc 稀釋且以 H₂O 洗滌。藉由過濾收集所得固體。將濾液乾燥(MgSO₄)且在真空下濃縮且以乙醚濕磨以產生乳狀固體。將固體合併且在 45°C 下乾燥，得到標題化合物；

LC-MS：Rt 0.97 min；MS m/z 392 {M+H}⁺；方法 2minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (1H, s), 9.4 (1H, d), 8.6 (1H, s), 8.3 (1H, m), 8.2 (1H, s), 7.9 (1H, m), 7.5 (1H, t), 7.4 (1H, d), 3.9 (3H, s)。

中間物 1B 3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-4-甲基苯甲酸甲酯



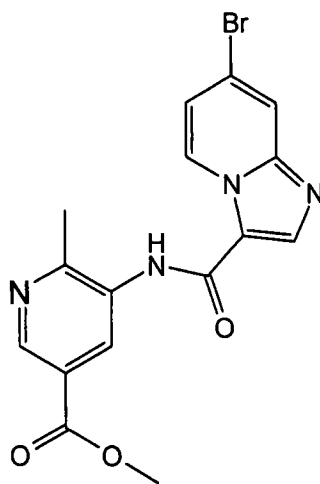
在 N_2 下，將包含 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(中間物 1A，步驟3)(750 mg，3.11 mmol)及亞硫醯氯(5 ml，68.5 mmol)之混合物在回流下加熱 2 h。在真空下濃縮混合物且與甲苯共沸。添加 3-胺基-4-甲基苯甲酸甲酯(514 mg，3.11 mmol)(在 45°C 下預乾燥)，繼而添加吡啶(5 ml)且將混合物在 N_2 下在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以 EtOAc 稀釋且以飽和 NaHCO_3 、鹽水、 H_2O 洗滌，乾燥(MgSO_4)且在真空下濃縮。藉由在二氧化矽上層析以異己烷中之 50-100% EtOAc 溶離來純化，得到呈橙色固體狀之標題化合物；

LC-MS: Rt 0.94 min; MS m/z 390/391/392 $\{\text{M}+\text{H}\}^+$; 方法 2minLC_v003

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.0 (1H, s), 9.4 (1H, d), 8.6 (1H, s), 8.2 (1H, d), 8.0 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.3 (1H, d), 3.9 (3H, s), 2.4 (3H, s)。

中間物 1C

5-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-6-甲基菸鹼酸甲酯



步驟1：2-氯-6-甲基-5-硝基菸鹼酸甲酯

向6-甲基-5-硝基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲酸(市售)(12.5 g, 63.1 mmol)於氯苯(210 ml)中之懸浮液中添加DMF(2.442 ml, 31.5 mmol), 繼而添加POCl₃(23.52 ml, 252 mmol)。將混合物在133°C下加熱1 h。冷卻至室溫後, 在真空下濃縮混合物。在冰浴中冷卻殘餘物、以MeOH(200 ml, 4944 mmol)處理且在室溫下攪拌16 h。在真空下濃縮混合物且將殘餘物分配於水(300 ml)與EtOAc(300 ml)之間。乾燥(MgSO₄)有機物且在真空下濃縮以產生呈紅色結晶固體狀之標題化合物;

LC-MS: Rt 1.10 min; MS m/z 230.9 {M+H}⁺; 方法 2minLC_v003

步驟2：5-胺基-6-甲基菸鹼酸甲酯

將2-氯-6-甲基-5-硝基菸鹼酸甲酯(步驟1)(6.9 g, 29.9 mmol)添加甲酸銨(18.87 g, 299 mmol)及10% Pd(碳)(0.522 g, 0.491 mmol)於MeOH(330 ml)中之懸浮液中, 且將混合物在回流下加熱3 h。冷卻至室溫後, 經Celite®(過濾器材)過濾混合物且經MeOH洗滌。於真空下移除溶劑且用EtOAc濕磨粗產物以產生橙色固體。藉由在二氧化矽上層析以異己烷中之0-100% EtOAc溶離來純化, 得到標題產物。

步驟3：5-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-6-甲基菸鹼酸甲酯

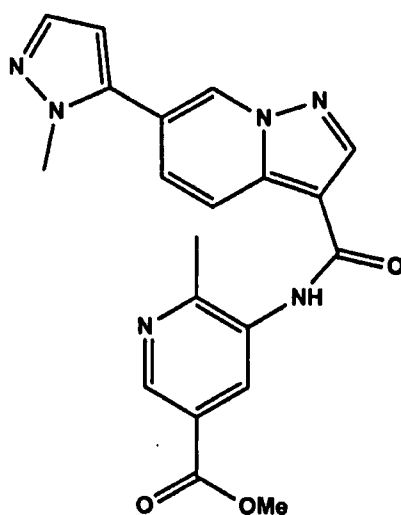
類似於中間物1A, 自7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(中

間物 1A，步驟 3) 及 5-胺基-6-甲基菸鹼酸甲酯 (步驟 2) 製備標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.21 (1H, s), 9.40 (1H, $J=7.4$, d), 8.83 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.13 (1H, $J=1.6$, d), 7.35 (1H, $J=2.0, 7.4$, dd), 3.89 (3H, s), 2.58 (3H, s)。

中間物 1D

6-甲基-5-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)菸鹼酸甲酯



步驟 1：6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯

將包含 6-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯 (1.5 g, 5.57 mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 (1.218 g, 5.85 mmol)、碳酸鉍 (7.26 g, 22.30 mmol) 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (91 mg, 0.111 mmol) 於 DME (10 ml) 及水 (4.00 ml) 中之混合物使用微波輻射在 70°C

下加熱 1 h。添加另外之 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (91 mg, 0.111 mmol) 且將混合物在 80°C 下加熱 1 h。添加 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 (1.218 g, 5.85 mmol) 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (91 mg, 0.111 mmol) 且在 100°C 下繼續加熱 3 h。以 EtOAc (200 ml) 中之 10% MeOH 稀釋混合物且以飽和 NaHCO_3 洗滌。在真空下移除有機溶劑且與甲苯共沸。將所得固體負載至二氧化矽上且藉由以異己烷中 0-100% EtOAc 溶離之層析純化，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.92 min ; MS m/z 271.4 $\{\text{M}+\text{H}\}^+$; 方法 2minLowpH

步驟 2 : 6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸

類似於中間物 1A 步驟 3，自 6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯製備標題化合物；

LC-MS : Rt 0.72 min ; MS m/z 243.3 $\{\text{M}+\text{H}\}^+$; 方法 2minLowpH

步驟 3 : 6-甲基-5-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)菸鹼酸甲酯

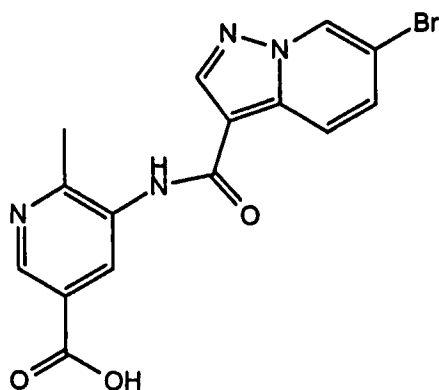
將 6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸 (步驟 2) 溶解於吡啶 (5 ml, 61.8 mmol) 中且添加 6-甲基菸鹼酸酯 (247 mg, 1.486 mmol)。將反應混合物在氮氣下攪拌隔夜。以 EtOAc (200 ml) 稀釋混合物且以飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 ml) 洗滌。以 EtOAc (100 ml) 反萃取含水部分且將經合併之有機萃取物乾燥 (MgSO_4)，過濾且在真空下濃縮以產

生黃色固體。藉由在二氧化矽上層析以 MeOH/TBME 中之 0-20% 2 M NH₃ 溶離來純化固體，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.83 min ; MS m/z 391.3 {M+H}⁺ ; 方法 2minLowpH

中間物 1E

5-(6-溴吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)-6-甲基菸鹼酸

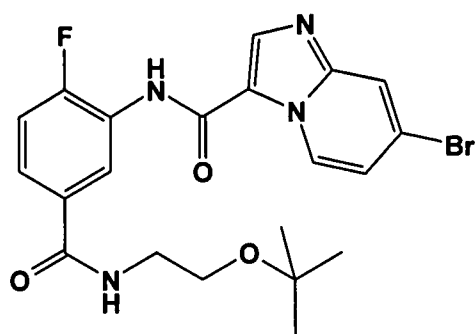


將 5-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-6-甲基菸鹼酸甲酯(中間物 1C)(1 g, 2.57 mmol)及氫氧化鈉(1.028 g, 25.7 mmol)於 MeOH(20 ml)中之溶液在 50℃ 下加熱隔夜。在真空下濃縮混合物且將殘餘物溶解於水中。藉由添加 1 N HCl 將 pH 調節至 pH 4，且藉由過濾收集所得固體且在 45℃ 下乾燥，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.82 min ; MS m/z 376/377 {M+H}⁺ ; 方法 2minLowpHv01

中間物 2A

7-溴-N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟 1：3-胺基-N-(2-第三丁氧基乙基)-4-氟苄醯胺

將包含2-第三丁氧基乙胺(1.2 g, 5.12 mmol, 50% w/w)及3-胺基-4-氟苄甲酸甲酯(0.866 g, 5.12 mmol)於THF(10 ml)中之混合物以TBD(0.713 g, 5.12 mmol)處理且在90℃下加熱16 h。冷卻至室溫後，於真空下移除溶劑且將殘餘物分配於水與EtOAc之間。分離有機部分且以10%檸檬酸水溶液(×2)、NaHCO₃(飽和水溶液)、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且在真空下濃縮。藉由在二氧化矽上層析以異己烷中之0-100% EtOAc溶離來純化粗產物，得到呈澄清油狀物之標題化合物；

LC-MS : Rt 1.09 min ; MS m/z 255 [M+H]⁺ ; 方法 2minLC_v003

步驟 2：7-溴-N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

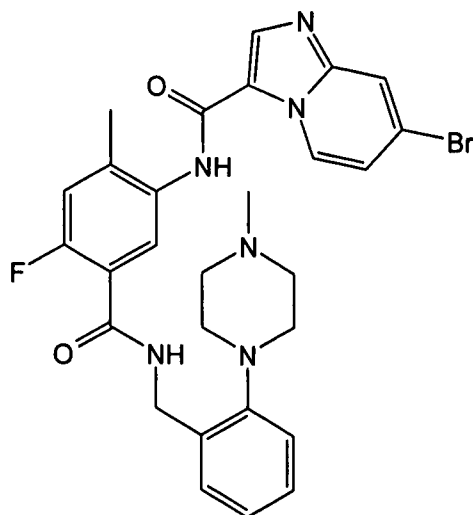
將6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(市售)(1024 mg, 4.25 mmol)懸浮於甲苯(30 ml)中且添加亞硫醯氯(1.550 ml, 21.23 mmol)。將混合物在110℃下加熱3 h。於真空下移除溶劑且以3-胺基-N-(2-第三丁氧基乙基)-4-氟苄醯胺(步驟1)(900 mg, 3.54 mmol)於吡啶(10 ml)中之溶液處理所得殘

餘物。添加分子篩，將混合物在室溫下攪拌16 h。在一單獨燒瓶中，在110℃下以亞硫醯氯(0.969 ml, 13.27 mmol)處理甲苯(30 ml)中之6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(640 mg, 2.65 mmol)持續3 h。於真空下移除溶劑且將固體殘餘物添加至初始燒瓶中之反應混合物中。繼續攪拌3天。將混合物傾入MeOH中且藉由過濾移除所得懸浮液。使濾液與甲苯共沸以產生固體，將其用MeOH濕磨以產生產物。在真空下濃縮濾液且將殘餘物溶解於DCM(2% MeOH)中且以水洗滌。將有機部分乾燥(MgSO₄)且在真空下濃縮以產生固體，其經EtOAc濕磨，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.96 min ; MS m/z 477(479) ; 423(421) [M+H]⁺ ; 方法2minLC_v003

中間物 2C

7-溴-N-(4-氟-2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟1：2-氟-4-甲基-5-硝基苯甲酸

將於H₂SO₄(19 ml, 356 mmol)中之2-氟-4-甲基苯甲酸(1

g, 6.49 mmol)在冰鹽水浴中冷卻至0℃, 且以H₂SO₄(0.763 ml, 14.31 mmol)與硝酸(0.65 ml, 14.54 mmol)之混合物逐滴處理歷經10 min。將反應混合物在0℃下攪拌3 h且傾入冰/水(200 ml)中且再攪拌一小時。藉由過濾收集所得懸浮液、在真空中乾燥且收集於EtOH中、共沸至乾燥以產生標題化合物。

步驟2: 5-胺基-2-氟-4-甲基苯甲酸

以甲酸銨1(425 mg, 22.60 mmol)及Pd(碳)(144 mg, 1.356 mmol)處理MeOH(70 ml)中之2-氟-4-甲基-5-硝基苯甲酸(900 mg, 4.52 mmol)。以氮氣再填充使混合物充分脫氣且加熱至60℃持續2 h。經二氧化矽過濾混合物且以MeOH洗滌。使濾液穿過以MeOH(250 ml)溶離、繼而以MeOH中之2 M氨(250 ml)溶離之SCX-2樹脂(30 g 0.67 mmol/g)。蒸發氨/MeOH洗滌物至乾燥且藉由自MeOH再結晶純化所得粗殘餘物, 得到標題化合物;

LC-MS: Rt 0.53 min; MS m/z 170 {M+H}⁺; 方法 10minLC_v003

步驟3: 5-胺基-2-氟-4-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)苄醯胺

將包含(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)甲胺(413 mg, 2.010 mmol)及5-胺基-2-氟-4-甲基苯甲酸(步驟2)(340 mg, 2.010 mmol)於DMF(3 ml)中之混合物以DIPEA(0.351 ml, 2.010 mmol)處理, 繼而以HATU(764 mg, 2.010 mmol)處理且在25℃下攪拌24 h。將混合物分配於水與EtOAc之間。以飽

和 NaHCO_3 水溶液、0.5 M LiCl 及鹽水(各自經 EtOAc 反萃取)洗滌有機部分。將經合併之有機層乾燥(MgSO_4)、過濾且蒸發至乾燥以產生粉色油狀物。藉由在二氧化矽上層析以 DCM 中之 0-20% MeOH 溶離來純化，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.73 min ; MS m/z 357 $\{\text{M}+\text{H}\}^+$; 方法 2minLC_v003

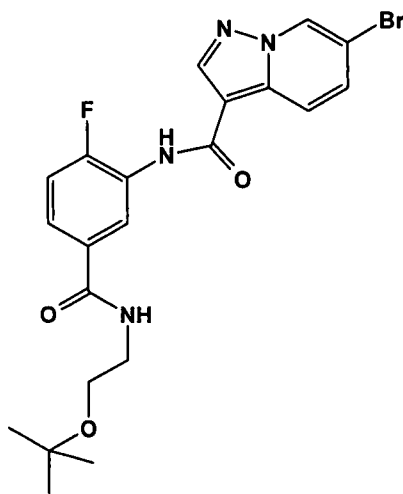
步驟 4 : 7-溴-N-(4-氟-2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)胺甲鹽基)苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

類似於 7-溴-N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲鹽基)-2-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺(中間物 2a，步驟 2)，自 5-胺基-2-氟-4-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)苄鹽胺(步驟 3)製備標題化合物；

LC-MS : Rt 0.91 min ; MS m/z 579.4/582.4 $\{\text{M}+\text{H}\}^+$; 方法 2minLC_v003

中間物 2D

6-溴-N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲鹽基)-2-氟苄基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺

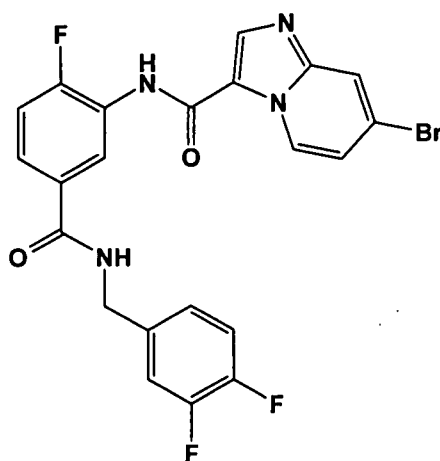


類似於中間物 2A，藉由以 6-溴吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(市售)替代 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(步驟 2)來製備標題化合物；

LC-MS：Rt 1.13 min；MS m/z 477.1 {M+H}⁺；方法 2minLC_v003。

中間物 3A

7-溴-N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟 1：3-胺基-N-(3,4-二氟苄基)-4-氟苄醯胺

將包含 3-胺基-4-氟苄甲酸甲酯(2 g, 11.82 mmol)、(3,4-二氟苄基)甲胺(2.54 g, 17.74 mmol)及 TBD(1.646 g, 11.82 mmol)於 THF(39.4 ml)中之混合物在 80℃ 下加熱隔夜。冷卻至室溫後，藉由在二氧化矽上層析以 MeOH/DCM 中之 0-20% 2 M NH₃ 溶離來純化混合物，得到標題化合物。

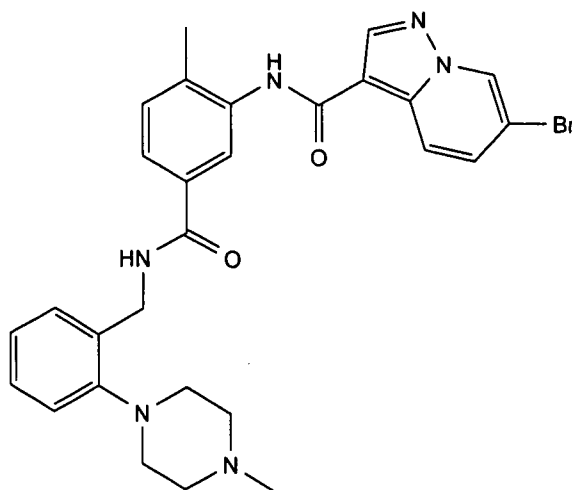
步驟 2：7-溴-N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

將包含 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(中間物 1A，步驟

3)(1.4 g, 5.81 mmol)及亞硫醯氯(8.48 ml, 116 mmol)之混合物在100℃下加熱1.5 h。在真空下濃縮混合物。添加3-胺基-N-(3,4-二氟苄基)-4-氟苄醯胺(步驟1)(1.4 g, 5.00 mmol)及吡啶(16.65 ml), 且將所得懸浮液在室溫下攪拌1小時。添加EtOAc及MeOH且過濾混合物。乾燥白色固體, 得到標題化合物;

LC-MS: Rt 0.74 min; MS m/z 503 {M+H}⁺; 方法 2minLC_30_v003

中間物 4A 6-溴-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)胺甲醯基)苄基)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟1: 3-胺基-4-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)苄醯胺

將3-胺基-4-甲基苯甲酸甲酯(市售)(1.609 g, 9.74 mmol)、TBD(2,3,4,6,7,8-六氫-1H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶)(0.678 g, 4.87 mmol)及(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)甲胺(市售)(2 g, 9.74 mmol)於甲苯(30 ml)中之溶液在回流下加熱隔夜。將反應混合物以EtOAc稀釋且以飽和NaHCO₃及水洗滌。分離有機部分, 乾燥(MgSO₄)且在真空下濃縮。藉

由在二氧化矽上層析以 MeOH/DCM 中之 0-20% 2 M NH₃ 梯度溶離來純化產物，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.64-0.8 min ; MS m/z 339 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.6 (1H, t), 7.25-6.95 (7H, m), 5.0 (2H, s), 4.5 (2H, d), 2.9 (4H, m), (4H, m), 2.2 (3H, s), 2.1 (3H, s)。

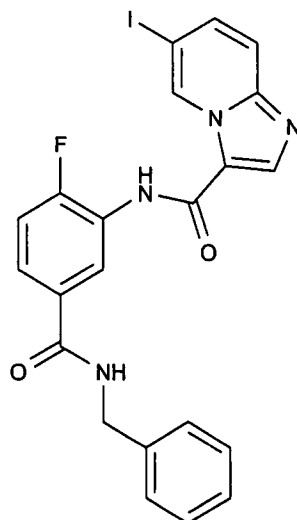
步驟 2 : 6-溴-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苄基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺

將包含 6-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(市售)(196 mg, 0.813 mmol)及亞硫醯氯(2 ml, 27.4 mmol)之混合物在 60°C 下加熱 1 h 且在真空下濃縮。向其中添加 3-胺基-4-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)苄醯胺(步驟 1)(220 mg, 0.651 mmol)及吡啶(5 ml)。將反應在室溫下在氮氣下攪拌 2 h。將混合物以 EtOAc 中 10% 之 MeOH 稀釋且以水、飽和 NaHCO₃、鹽水洗滌且在真空下濃縮。藉由在二氧化矽上層析以 MeOH/DCM 中之 0-20% 2 M NH₃ 溶離來純化殘餘物，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.95 min ; MS m/z 561/563/564 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003

中間物 4B

N-(5-(苄基胺甲醯基)-2-氟苄基)-6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟 1：6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸

類似於 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(中間物 1A，步驟 2 及步驟 3)，自 5-碘吡啶-2-胺製備標題化合物；

LC-MS：Rt 1.07 min；MS m/z 317 [M+H]⁺；方法 2minLC_v003

步驟 2：3-胺基-N-苄基-4-氟苄醯胺

類似於 3-胺基-4-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)苄醯胺(中間物 4A，步驟 1)，自 3-胺基-4-氟苄甲酸甲酯、苄基胺及 2,3,4,6,7,8-六氫-1H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶製備標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.9 (1H, t), 7.4-7.2 (6H, m), 7.0 (2H, d), 5.3 (2H, s), 4.5 (2H, d)。

步驟 3：N-(5-(苄基胺甲醯基)-2-氟苄基)-6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

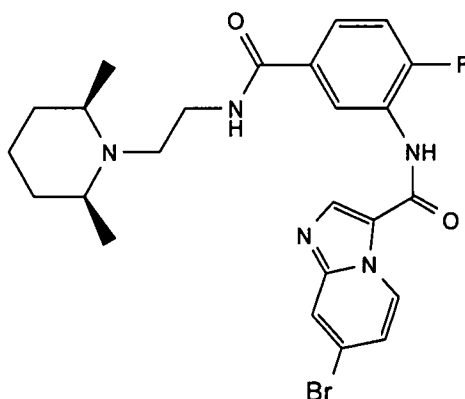
類似於 6-溴-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苄基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺(中間物 4A)，自 6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(步驟 1)及 3-胺基-N-苄基-4-氟

苺醯胺(步驟2)製備標題化合物；

LC-MS：Rt 0.99 min；MS m/z 515/516/517 {M+H}⁺；方法 2minLC_v003

中間物 4C

7-溴-N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟1：3-胺基-N-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基)-4-氟苺醯胺

將包含 2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)氯化乙烷銨(4 g，20.75 mmol)及 3-胺基-4-氟苺甲酸甲酯(3.51 g，20.75 mmol)於 THF(50 ml)中之混合物以 TBD(2.89 g，20.75 mmol)處理且在 80℃ 下攪拌 16 h。添加另一份 3-胺基-4-氟苺甲酸甲酯(1 g)及 TBD(0.5 g)且繼續加熱 24 h。將所得混合物分配於乙酸乙酯與碳酸氫鈉水溶液之間。將混合物以乙酸乙酯萃取一次且以氯仿萃取一次。將經合併之有機層乾燥(MgSO₄)、過濾且蒸發至乾燥。藉由在二氧化矽上層析以 DCM 中之 0-20% MeOH 溶離來純化殘餘物，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.71 min ; MS m/z 294 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003。

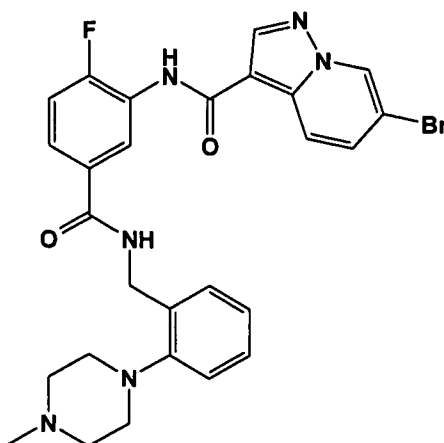
步驟 2 : 7-溴-N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺

將 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(中間物 1A, 步驟 3)(1.150 g, 4.77 mmol)懸浮於甲苯(10 ml)中且以亞硫醯氯(1.045 ml, 14.32 mmol)處理。使混合物處於 100°C 下持續 2 h。於真空下移除溶劑且將固體添加至 3-胺基-N-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基)-4-氟苄鹽胺(1.4 g, 4.77 mmol)於含有經烘箱乾燥的分子篩之無水吡啶(5 ml)中之經攪拌溶液中。將混合物在室溫下在氮氣下攪拌隔夜。於真空下移除溶劑且藉由在二氧化矽上層析以 DCM 中之 0-20% MeOH 溶離來純化粗產物, 得到標題化合物;

LC-MS : Rt 0.82 min ; MS m/z 516 {M+H}⁺ ; 方法 2minLC_v003

中間物 4D

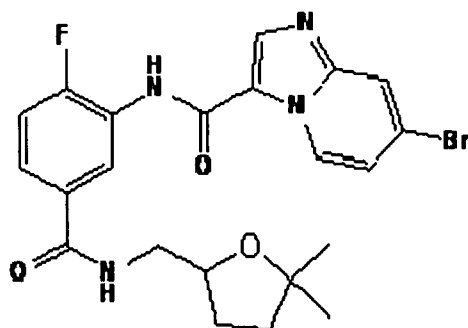
6-溴-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺



類似於中間物 4A，自適當起始化合物製備標題化合物；
LC-MS：Rt 0.95 min；MS m/z 565/568/569 {M+H}⁺；方法 2minLC_v003

中間物 4E

7-溴-N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺



步驟 1：5-(疊氮基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃

以固體疊氮化鈉(12.73 g, 196 mmol)處理 DMF(300 ml)中之 5-(溴甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃(36 g, 186 mmol)且在 90℃ 下加熱 4 h。使混合物冷卻至室溫且分配於水(1.5 l)與乙醚(2×500 ml)之間。分離乙醚層且以(0.5 M)LiCl(500 ml)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且蒸發，得到標題化合物。

步驟 2：(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲胺

以三苯基膦(39.0 g, 149 mmol)處理 THF(500 ml)中之 5-(疊氮基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃(22 g, 142 mmol)且攪拌 5 min。添加水(50.0 ml)且將反應混合物在 80℃ 下加熱 4 h。使混合物穿過以 MeOH(500 ml)、DMSO(100 ml)、20% MeOH:DCM(500 ml)、MeOH(500 ml)溶離、繼而以 MeOH

中之 7 M 氨 (500 ml) 溶離之 Isolute® SCX-2 樹脂 (200g 0.67 mmol/g)。蒸發氨層至乾燥以產生標題化合物。

LC-MS : Rt 0.63 min ; MS m/z 243 [M+H]⁺ ; 方法 2minLC_v002_低質量

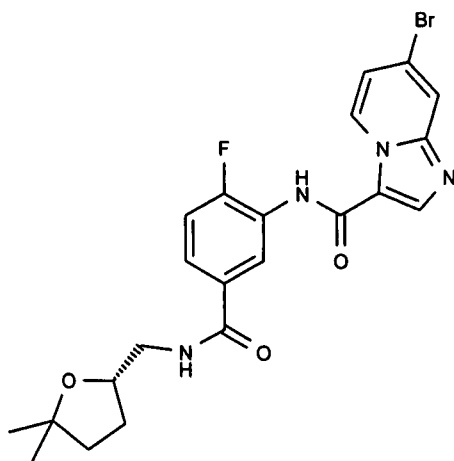
步驟 3-4 : 7-溴-N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

類似於中間物 4A 步驟 1 及 2，自 (5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲胺 (步驟 2) 及 3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯製備標題化合物；

LC-MS : Rt 0.96 min ; MS m/z 491 [M+H]⁺ ; 方法 2minLC_v003

中間物 4F

7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸 {5-(((S)-5,5-二甲基-四氫呋喃-2-基甲基)-胺甲醯基)-2-氟-苯基}-醯胺

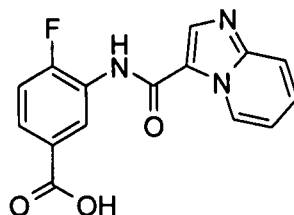


類似於中間物 4E，藉由以 (S)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲胺替代 (5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲胺 (步驟 3) 來製備標題化合物；

LCMS Rt 0.87 min ; MS m/z 491/492 [M+H]⁺ ; 方法
2minLC_v003

中間物 5A

4-氟-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)苯甲酸



步驟 1：咪唑并[1,2-a]吡啶-3-碳醯氯

以乙二醯氯(3.13 ml, 35.8 mmol)處理咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(5.270 g, 32.5 mmol)於DCM(200 ml)中之懸浮液，繼而添加DMF(0.252 ml, 3.25 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。於真空下移除溶劑以產生呈鹽酸鹽形式之標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (1H, d), 8.77 (1H, s), 7.99 (2H, m), 7.56 (1H, t)。

步驟 2：4-氟-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)苯甲酸甲酯

以咪唑并[1,2-a]吡啶-3-碳醯氯.HCl(步驟1)(6.43 g, 29.6 mmol)處理3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯(5 g, 29.6 mmol)於吡啶(200 ml)中之溶液且將混合物於室溫下攪拌2天。將混合物傾入水(30 ml)中且觀測到小量放熱。冷卻至室溫後，過濾所得沈澱物且在真空烘箱中乾燥，得到標題化合物；

LC-MS : Rt 0.81 min ; MS m/z 314.2 {M+H}⁺ ; 方法
2minLC_v003

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (1H, s), 9.44 (1H, d), 8.63 (1H s), 8.34 (1H, dd), 7.83 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.54 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.20 (1H, t), 3.90 (3H, s)。

步驟3：4-氟-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)苯甲酸

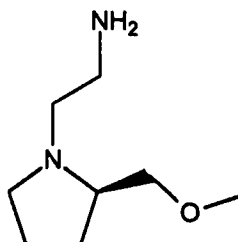
以氫氧化鋰單水合物(4.82 g, 115 mmol)處理4-氟-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)苯甲酸甲酯(步驟1)(7.2 g, 22.98 mmol)於水(30 ml)、THF(45.0 ml)及MeOH(15.00 ml)中之懸浮液。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且在真空下濃縮以移除THF及MeOH。以2 M HCl酸化所得混合物以產生固體，將其藉由過濾收集且以乙醚(3×)洗滌。將白色固體在50°C真空烘箱中乾燥以產生呈鹽酸鹽形式之標題化合物；

LC-MS：Rt 0.71 min；MS m/z 300.2 $\{M+H\}^+$ ；方法 2minLC_v003

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.21 (1H, br s), 10.68 (1H, s), 9.60 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.29 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.86 (2H, m), 7.47 (2H, m)。

中間物6A

(S)-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)乙胺



步驟1：(S)-第三丁基 2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)胺基甲酸乙酯

將包含(S)-2-(甲氧基甲基)吡咯啉(1 g, 8.68 mmol)、2-溴乙基胺基甲酸第三丁酯(1.946 g, 8.68 mmol)、三乙胺(1.210 ml, 8.68 mmol)及碳酸鉀(1.200 g, 8.68 mmol)於MeCN(10 ml)中之懸浮液在85°C下加熱隔夜。過濾所得混合物且以MeCN洗滌。藉由在二氧化矽上層析以DCM中之0-5% MeOH溶離來純化粗產物，得到呈無色油狀物之標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.3 (1H, s), 3.25 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.0 (2H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.3 (1H, m), 2.15 (1H, q), 1.8 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.4 (9H, s)。

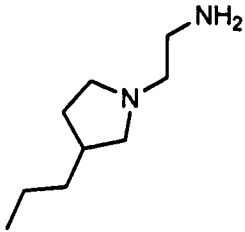
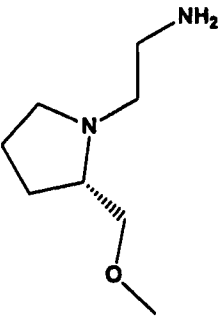
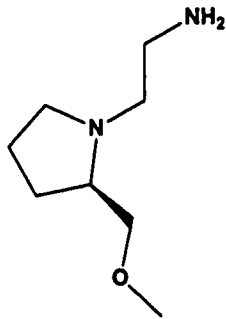
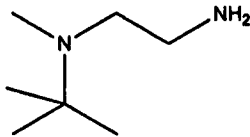
步驟2：(S)-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)乙胺

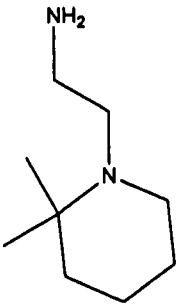
在室溫下，以MeOH中之2 M HCl(10當量)處理(S)-第三丁基 2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)胺基甲酸乙酯(步驟1)(1.89 g, 7.32 mmol)於MeOH(5 ml)中之溶液歷經週末。於真空下移除溶劑，得到標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.1 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, m), 0.8 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m)。

藉由與中間物6A類似之方法，自適當市售起始化合物製備下表之中間物(表6)。

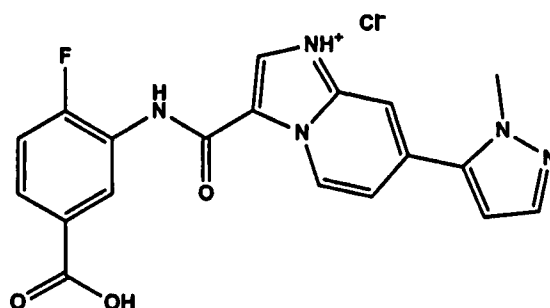
表 6

中間物	結構	名稱	[M+H] ⁺ /NMR
6B		2-(3-丙基吡咯啉-1-基)乙胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.5 (2H, t), 2.9 (1H, t), 2.75 (3H, m), 2.55 (1H, m), 2 (3H, m), 1.4 (4H, m), 1 (3H, t)
6C		(S)-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)乙胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.4 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.5 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, q), 1.9 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m)。
6C		(R)-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)乙胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.45 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.1 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, m), 0.8 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m)。
6D		2-(第三丁基(甲基)胺基)乙胺三氟乙酸酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (3H, br), 3.60 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.76 (3H, s), 1.34 (9H, s)。

6E		2-(2,2-二甲基哌啶-1-基)乙胺	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.75-3.42 (4H, m), 3.17 (2H, m), 1.87 (4H, m), 1.70 (2H, m), 1.55-0.82 (6H, m) 。
----	---	---------------------	---

中間物 7A

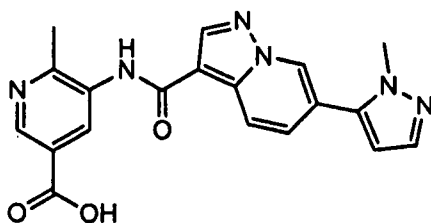
3-(5-羧基-2-氟苯基胺甲醯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-1-鎂氯化物



類似於 6-甲基-5-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)菸鹼酸(實例 9.0，步驟 2)，自 3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-4-氟苯甲酸甲酯(中間物 1A)及 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑，繼而使用氫氧化鈉水解所得甲酯來製備標題化合物；
LC-MS : Rt 0.77 min ; MS m/z 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 2minLC_v003

中間物 7B

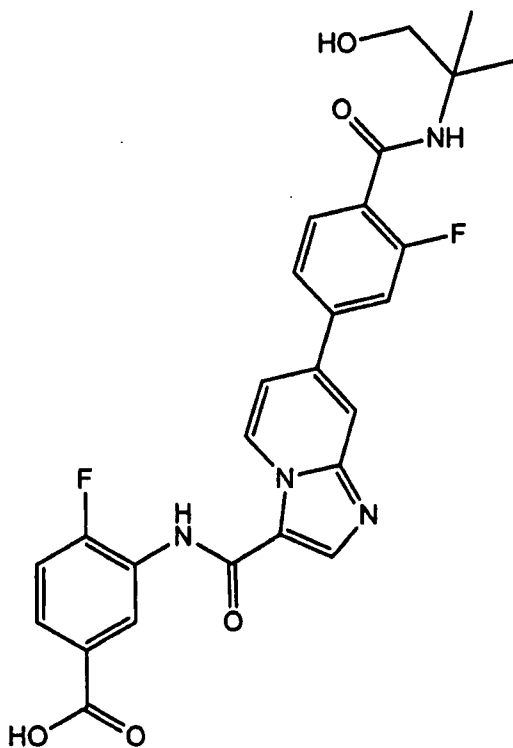
6-甲基-5-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)菸鹼酸



類似於 6-甲基-5-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺基)菸鹼酸(實例 9.0，步驟 2)，自中間物 1C 及 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑，繼而使用氫氧化鈉水解所得甲酯來製備標題化合物；
LC-MS：Rt 0.69 min；MS m/z 377/378 [M+H]⁺；方法 2minLC_v003

中間物 8A

4-氟-3-(7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)苯甲酸



步驟 1 及 2：7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲醯基)苯基)-N-(2-氟-5-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

類似於實例 9.0 步驟 2 及 3，自以下各物製備標題化合物：

(1) 中間物 1A 及 4-二羥硼基-2-氟苯甲酸，類似於實例 9 步驟 2；

(2) 4-(3-(5-羧基-2-氟苯基胺甲醯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氟苯甲酸(步驟 1)及 2-胺基-2-甲基丙-1-醇；

LC-MS：Rt 0.91 min；MS m/z 580.4 [M+H]⁺；方法 2minLowpHv01

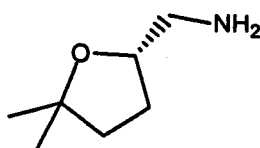
步驟 2：4-氟-3-(7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)苯甲酸

以氫氧化鈉(181 mg, 4.52 mmol)處理 1,2-二甲氧基乙烷(10 ml)及水(10.00 ml)中之 7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲醯基)苯基)-N-(2-氟-5-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺(步驟 1)(590 mg, 1.129 mmol)且溫至 60°C 持續 1 h。冷卻至室溫後，使用 2 M HCl(2.2 ml)將混合物之 pH 調節至 pH 5。於真空下移除溶劑且用水濕磨所得粗產物，得到標題化合物；

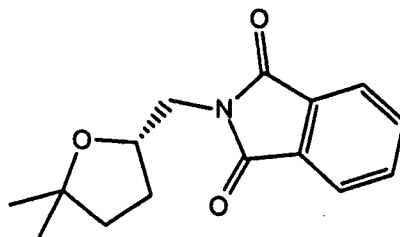
LCMS：Rt 0.92 min；MS m/z 509.4 [M+H]⁺；方法 2minLowpH

中間物 9A

(S)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲胺



步驟 1：(S)-2-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮



在 N_2 下向 (S)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基) 甲醇 (14 g, 108 mmol) 及 PPh_3 (33.8 g, 129 mmol) 於 THF (140 ml) 中之經攪拌溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺 (17.40 g, 118 mmol) 以產生懸浮液。將混合物冷卻至 $8^\circ C$ 且經 30 min 逐滴添加 DIAD (27.2 ml, 140 mmol)，保持內部 $T < 10^\circ C$ 。以水 (100 ml) 稀釋所得白色漿料且以 EtOAc (100 ml) 萃取。將有機物以飽和 $NaHCO_3$ (100 ml)、鹽水 (100 ml) 洗滌且乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下濃縮。藉由在二氧化矽上層析以 0-20% EtOAc/異己烷溶離來純化，得到呈白色結晶固體狀之標題化合物；

LC-MS：Rt 1.02 min；MS m/z 260 $[M+H]^+$ ；方法 2minLowpH

步驟 2：(S)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基) 甲胺鹽酸鹽

在 N_2 下，在 $60^\circ C$ 下攪拌 (S)-2-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-

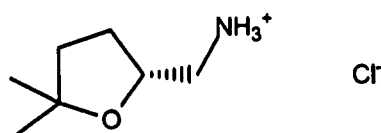
基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(步驟1)(21.9 g, 84 mmol)於 EtOH(440 ml)中之溶液且添加水合肼(4.51 ml, 93 mmol)。將混合物在60℃下攪拌隔夜且隨後使其冷卻至室溫。逐滴添加2 M HCl(60 ml)以將pH調節至pH 1。以 EtOH(50 ml)洗滌過濾漿料且將濾液在真空下濃縮至約50 ml之體積。

過濾混合物且以TBME(20 ml)及水(20 ml)洗滌。以TBME(100 ml)洗滌濾液且以2 M HCl(50 ml)萃取有機相。合併酸性含水層且以2 M NaOH(約70 ml)鹼化至pH 10。以TBME(3×200 ml)萃取該混合物且將經合併之有機層以鹽水(200 ml)洗滌且乾燥(MgSO₄)並過濾。緩慢添加二噁烷中之4 M HCl(21 ml, 84 mmol)且隨後在真空下濃縮所得溶液以產生黃色油狀物。用乙醚濕磨油狀物以產生呈淺黃色固體狀之標題化合物；

LC-MS : Rt 0.57 min ; MS m/z 164.1 [M+H]⁺ ; 方法 2minLowpH

中間物9B

(R)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲烷氯化銨



步驟1：(R)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基4-甲基苯磺酸酯

在室溫下以Tosyl-Cl(9.81 g, 51.5 mmol)處理吡啶(50 ml)中之(R)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲醇[參考 Bull

chem Soc Japan 第45卷，第3期，第916-921頁，1972 J Yoshimura等人，p921](6.7 g, 51.5 mmol)且攪拌72 h。藉由蒸發且與甲苯共沸移除溶劑。隨後將混合物分配於乙酸乙酯與10%檸檬酸水溶液之間。以鹽水洗滌有機物且以乙酸乙酯反萃取含水物。將經合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且蒸發至乾燥以產生深色油狀物(R)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基4-甲基苯磺酸酯；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (2H, d), 7.36 (2H, d), 4.17 (1H, m), 3.98 (2H, d), 2.47 (3H, s), 2.07 (1H, m), 1.85-1.70 (3H, m), 1.18 (6H, s)。

步驟2：(R)-5-(疊氮基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃

在室溫下，以疊氮化鈉(3.80 g, 58.5 mmol)處理DMF(50 ml)中之(R)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(步驟1)(12.8 g, 45.0 mmol)，隨後溫至70℃持續3 h。添加疊氮化鈉(3.80 g, 58.5 mmol)且將混合物溫至100℃持續3 h，使其冷卻至室溫。以水及乙酸乙酯稀釋混合物。以水中之0.5 M氯化鋰洗滌乙酸乙酯層且將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且蒸發至乾燥，得到標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (1H, m), 3.49 (1H, dd), 3.20 (1H, dd), 2.05 (1H, m), 1.85-1.75 (3H, m), 1.30 (3H, s), 1.23 (3H, s)。

步驟3：(R)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲烷氯化銨

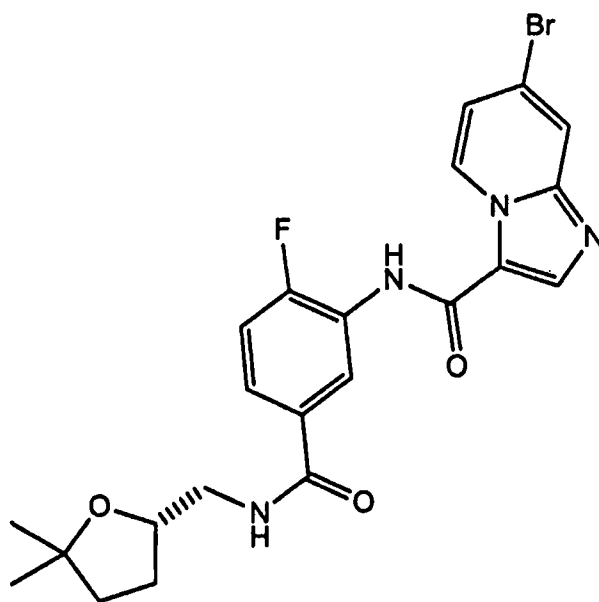
以三苯基磷(12.98 g, 49.5 mmol)處理四氫呋喃(175 ml)及水(35.0 ml)中之(R)-5-(疊氮基甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃

(步驟2)(6.98 g, 45 mmol)且在室溫下攪拌20 min, 隨後溫至80℃持續4 h。添加固體Isolute® SCX樹脂且在室溫下攪拌1 h。以MeOH中之7 M氨(1 L)洗滌SCX-2樹脂。以冷水浴及真空>80毫巴使氨層蒸發至乾燥。以2 N HCl(水溶液)處理油性殘餘物且藉由過濾移除固體沈澱物。以乙酸乙酯及DCM(含有10%三氟乙醇)洗滌含水部分。藉由添加2 N NaOH(水溶液)鹼化含水物且以乙酸乙酯(×3)萃取。將經合併之有機層乾燥(MgSO₄), 過濾且以二噁烷中之過量HCl處理, 之後蒸發至乾燥, 得到標題化合物;

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.17 (1H, m), 3.09 (1H, dd), 2.87 (1H, dd), 2.19 (1H, m), 1.95-1.70 (3H, m), 1.31 (3H, s) 1.27 (3H, s)。

中間物9C

(S)-7-溴-N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲醯基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺

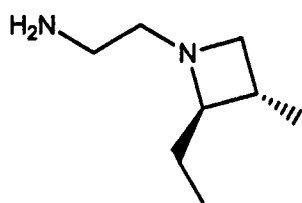


類似於實例 7.4 步驟 1，自 (R)-(5,5-二甲基四氫呋喃-2-基) 甲烷氯化銨(中間物 9B)及 3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-4-氟苯甲酸(使用 NaOH 水解 3-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)-4-氟苯甲酸甲酯(中間物 1A)製備)製備標題化合物；

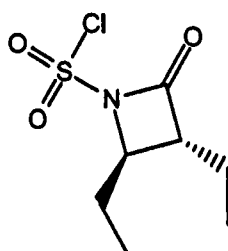
LC-MS: Rt 0.97 min; MS m/z 489/491.2 {M+H}⁺; 方法 2minLowpH

中間物 9D:

2-((2RS,3SR)-2,3-二乙基氮雜環丁烷-1-基)乙胺



步驟 1: (2RS,3RS)-2,3-二乙基-4-側氧基氮雜環丁烷-1-磺醯氯



在 25°C 下攪拌 DCM(12 ml)中之氯磺醯基異氰酸酯(5.17 ml, 59.4 mmol)且以 DCM(6 ml)中之(E)-己-3-烯(7.39 ml, 59.4 mmol)逐滴處理。將混合物在室溫下攪拌 72 h。在 40°C 下經 6 h 加熱反應混合物，之後傾於冰上。以

DCM(3×100 ml)萃取混合物且將經合併之有機物以水(×1)洗滌，乾燥(MgSO₄)且蒸發至乾燥，得到標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (1H, dt), 3.09 (1H, dt), 2.21 (1H, m), 1.85 (3H, m), 1.11 (3H, t), 1.05 (3H, t)。

步驟2：(3RS,4RS)-3,4-二乙基氮雜環丁烷-2-酮

以硫酚(2.92 ml, 28.4 mmol)處理丙酮(7 ml)中之(2RS,3RS)-2,3-二乙基-4-側氧基氮雜環丁烷-1-磺醯氯(步驟1)(3.2 g, 14.18 mmol)且冷卻至-30℃。經30 min逐滴添加丙酮(2.55 ml)中之吡啶(1.376 ml, 17.01 mmol)，使溫度維持在約-30℃。攪拌30分鐘之後，緩慢添加水(10 ml)且過濾混合物。以乙醚(5×25 ml)萃取濾液且將經合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且蒸發至乾燥(無色油狀物2.3 g)。藉由在二氧化矽上層析以異己烷溶離、繼而以乙醚溶離來純化，得到標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.36 (1H, dt), 2.71 (1H, dt), 1.81 (1H, m), 1.72-1.55 (3H, m), 1.03 (3H, t), 0.95 (3H, t)。

步驟3：2-((2RS,3RS)-2,3-二乙基-4-側氧基氮雜環丁烷-1-基)乙腈

將無水THF(5 ml)中之(3RS,4RS)-3,4-二乙基氮雜環丁烷-2-酮(步驟2)(100 mg, 0.786 mmol)冷卻至-78℃且以雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(0.786 ml, 0.786 mmol)[1 M於THF中]處理。使溶液溫至0℃，隨後再冷卻至0℃，之後添加溴乙腈(0.060 ml, 0.865 mmol)。使混合物溫至室溫隔夜。添加

10%檸檬酸水溶液(30 ml)且以乙醚(4×40 ml)萃取混合物。將經合併之有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且蒸發至乾燥。藉由在二氧化矽上層析以異己烷中之0-100% Et₂O溶離來純化，得到標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (1H, d), 3.99 (1H, d), 3.32 (1H, dt), 2.71 (1H, dt), 1.81 (1H, m), 1.72-1.55 (3H, m), 1.03 (3H, t), 0.95 (3H, t)。

步驟4：2-((2RS,3SR)-2,3-二乙基氮雜環丁烷-1-基)乙胺鹽酸鹽

將無水乙醚(140 ml)中之AlCl₃(3.37 g, 25.3 mmol)添加至乙醚中之1 M LAIH₄(25.3 ml, 25.3 mmol)於乙醚(140 ml)中之經攪拌懸浮液中。將混合物在回流下加熱30 min，且在冷卻至室溫後，藉由套管將混合物轉移至2-((2RS,3RS)-2,3-二乙基-4-側氧基氮雜環丁烷-1-基)乙腈(步驟3)(1.4 g, 8.42 mmol)於無水乙醚(50 ml)中之溶液中。在室溫下繼續攪拌16 h。將反應混合物冷卻至0℃且添加羅謝爾鹽(Rochelle salt, 水溶液50 ml)。使混合物在室溫下攪拌24 h。分離含水物且保留乙醚層。將含水物與10%三氟乙醇/DCM(250 ml)一起攪拌3 h，隨後分離各層且使含水物與10%三氟乙醇/DCM{250 ml}一起進一步再攪拌2 h。以10%三氟乙醇/DCM(×3)萃取剩餘含水物。將經合併之有機層以甲醇中之1 M HCl處理且在真空下濃縮，得到標題化合物；

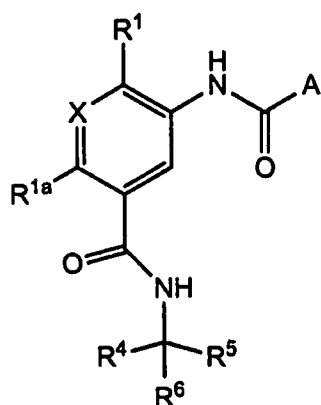
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.55 (1H, dd), 4.33 (1H, t),

4.12 (1H, dd), 3.87 (1H, m), 3.72-3.46 (3H, m), 2.56 (1H, m), 2.16-1.91 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.05 (3H, t), 0.90 (3H, t)。

根據前述內容應瞭解，雖然本文已出於說明之目的而描述了本發明之特定實施例，但在不偏離本發明之精神及範疇的情況下可作出各種修改。因此，本發明除由隨附申請專利範圍所限制以外不受限制。

七、申請專利範圍：

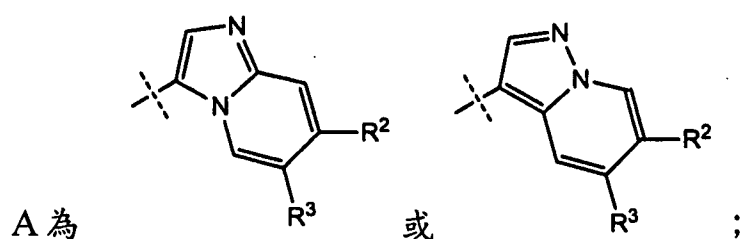
1. 一種由式(I)表示之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中



R^1 為 C_1 - C_4 烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；CN；或鹵素；

R^{1a} 為 H、鹵素、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基；

X 為 N 或 CH；

R^2 為 H；視情況經一或多個 OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_8 烷基； C_1 - C_8 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_2 - C_8 炔基； C_3 - C_{10} 環烷基； $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C_3-C_8$ 環烷基；視情況經一或多個鹵素、 $-NR^9R^{11}$ 或 OH 取代之 C_1 - C_8 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-NR^9R^{11}$ ； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-CO_2R^{15}$ ； $-(C_0-C_4$

烷基)-C(O)NR⁹R¹¹；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基；其中該環烷基、-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基及-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基各自視情況經一或多個Z^a取代基取代；

R³為H；視情況經一或多個OH、-NR⁹R¹¹或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₈烷基；C₁-C₈鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、-NR⁹R¹¹或C₁-C₄烷氧基取代之C₂-C₈炔基；C₃-C₁₀環烷基；-(C₁-C₄烷基)-C₃-C₈環烷基；視情況經一或多個鹵素、-NR⁹R¹¹或OH取代之C₁-C₈烷氧基；OH；CN；鹵素；-(C₀-C₄烷基)-NR⁹R¹¹；-(C₀-C₄烷基)-CO₂R¹⁵；-(C₀-C₄烷基)-C(O)NR⁹R¹¹；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基；其中該環烷基、-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基及-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基各自視情況經一或多個Z^a取代基取代；

各Z^a獨立地為OH；-(C₀-C₄烷基)-C₆芳基；-O-C₆芳基；視情況經一或多個OH、CN或-NR^{19a}R^{21a}取代之C₁-C₄烷基；C₁-C₄鹵烷基；視情況經一或多個OH、-CO₂R^{19a}、-NR^{19a}R^{21a}或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₄烷氧基；-NR^{18a}C(O)R^{21a}；-C(O)NR^{19a}R^{21a}；-NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}；-NR^{19a}R^{21a}；-(C₀-C₄烷基)-C(O)OR^{18a}；-(C₀-C₄烷基)-C(O)R^{19a}；側氧基；CN；NO₂；鹵素；-(C₀-C₄烷基)-4至6員雜環基；或-O-(4至6員雜環基)；其中該(C₀-C₄烷基)-C₆芳基、O-C₆芳基、-(C₀-C₄烷基)-4至6員雜環基及-O-(4至6員雜環基)各自視情況經OH、鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基

或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1-C_4 烷氧基取代；

R^4 為 H；

R^5 為 H、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 鹵烷基；

R^6 係選自視情況經一或多個 C_1-C_4 烷氧基或 $-NR^{19}R^{21}$ 取代之 C_1-C_8 烷基； C_1-C_8 鹵烷基； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_3-C_8$ 環烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1-C_8 烷氧基； $-NR^{19}R^{21}$ ； $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；及 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-3$ 至 14 員雜環基；其中該 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_3-C_8$ 環烷基、 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-3$ 至 14 員雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；

各 Z 獨立地選自 $-(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_6$ 芳基； $-O-C_6$ 芳基；視情況經一或多個 C_1-C_6 烷氧基、CN 或 $-NR^{19}R^{21}$ 取代之 C_1-C_6 烷基； C_1-C_6 鹵烷基；視情況經一或多個 $-NR^{19}R^{21}$ 或 C_1-C_4 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷氧基； $-NR^{19}R^{21}$ ； $(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C(O)R^{19}$ ；CN；鹵素及 $(C_0-C_4 \text{ 烷基})-4$ 至 6 員雜環基；且其中該芳基及雜環基各自視情況經一或多個鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基及視情況經一或多個鹵素取代之 C_1-C_6 烷氧基取代；

R^9 與 R^{11} 各自獨立地選自 H；視情況經一或多個 C_1-C_4 烷氧基或 OH 取代之 C_1-C_6 烷基； C_1-C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1 \text{ 烷基})-C_3-C_6$ 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0-C_4 \text{ 烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；及視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1-C_6 烷基及 $C(O)C_1-C_6$ 烷基之基團取代之 $(C_0-C_4 \text{ 烷基})-3$ 至 14 員雜環

基；或

R^9 與 R^{11} 連同其所連接之氮原子一起形成5至10員雜環基，該雜環基包括0至3個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：
OH；鹵素；苯基；5至10員雜環基； C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基；視情況經一或多個OH或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基；及 $C(O)OC_1$ - C_6 烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代；

R^{15} 係選自H； C_1 - C_8 烷基； C_1 - C_8 鹵烷基； C_3 - C_{10} 環烷基； $(-C_1-C_4\text{烷基})-C_3-C_8$ 環烷基； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至14員雜環基；其中該 C_3 - C_{10} 環烷基、 $(-C_1-C_4\text{烷基})-C_3-C_8$ 環烷基、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至14員雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R^{18a} 獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基；

R^{19a} 與 R^{21a} 各自獨立地為H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基、 $-NR^{22}R^{23}$ 或OH取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1\text{烷基})-C_3-C_6$ 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至14員雜環基；或

R^{19a} 與 R^{21a} 連同其所連接之氮原子一起形成5至10員雜

環基，該雜環基包括0至3個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；苯基；5至10員雜環基； C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基；視情況經一或多個OH或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基；及 $C(O)OC_1$ - C_6 烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代；

R^{18} 獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基；

R^{19} 與 R^{21} 各自獨立地為視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0$ - C_1 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基及 $-C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3至14員雜環基；或

R^{19} 與 R^{21} 連同其所連接之氮原子一起形成5至10員雜環基，該雜環基包括0至3個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素；苯基；5至10員雜環基； C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基及 $C(O)OC_1$ - C_6 烷基取代之 C_1 - C_6 烷氧基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基及 C_1 - C_6 烷氧基之取代基取代；且

R^{22} 與 R^{23} 各自獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中

R^5 為 H；

R^6 為視情況經 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_3 - C_8 環烷基； C_1 - C_6 烷氧基； $-C_6$ - C_{10} 芳基；或 $-(C_0$ - C_2 烷基)-5 至 6 員雜環基；其中該 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_3 - C_8 環烷基、 $-C_6$ - C_{10} 芳基及 $-(C_0$ - C_2 烷基)-5 至 6 員雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；

各 Z 獨立地選自 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 芳基； $-O$ - C_6 芳基；視情況經一或多個 CN 或 $-NR^{19}R^{21}$ 取代之 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基；視情況經一或多個 $-NR^{19}R^{21}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_4 烷氧基； $-NR^{19}R^{21}$ ； $-(C_0$ - C_4 烷基)- $C(O)R^{19}$ ；CN；鹵素或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-4 至 6 員雜環基；其中該 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 芳基、 $-O$ - C_6 芳基及或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-4 至 6 員雜環基各自視情況經鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷氧基取代；

R^{18} 獨立地為 H 或 C_1 - C_6 烷基；

R^{19} 與 R^{21} 各自獨立地為視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0$ - C_1 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)-芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)-5 至 6 員雜環基；或

R^{19} 與 R^{21} 連同其所連接之氮原子一起形成 5 至 10 員雜環基，該雜環基包括 0 至 3 個選自 N、O 及 S 之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取代：鹵

素；苯基；5至10員雜環基； C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基；或 $C(O)OC_1$ - C_6 烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代。

3. 如請求項1或2之化合物，其中

R^5 為H；

R^6 為視情況經 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷基； $-(C_0-C_2$ 烷基)- C_3 - C_6 環烷基； C_1 - C_4 烷氧基； $-C_6$ - C_{10} 芳基或 $-(C_0-C_2$ 烷基)-5至6員雜環基；其中該 $-(C_0-C_2$ 烷基)- C_3 - C_6 環烷基、 $-(C_0-C_2$ 烷基)- C_6 - C_{10} 芳基及 $-(C_0-C_2$ 烷基)-5至6員雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；

各Z獨立地為視情況經一或多個 NH_2 取代之 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基或 $-NR^{19}R^{21}$ 取代之 C_1 - C_4 烷氧基；CN；鹵素或 $-(C_0-C_4$ 烷基)-4至6員雜環基；其中該 $-(C_0-C_4$ 烷基)-4至6員雜環基視情況經鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_6 烷氧基取代；

R^{19} 與 R^{21} 各自獨立地為H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1$ 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0-C_4$ 烷基)-芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $(C_0-C_4$ 烷基)-5至6員雜環基。

4. 如請求項1或2之化合物，其中

R^5 為 H；

R^6 為視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_4 烷基；苯基； C_1 - C_4 鹵烷基；四氫呋喃；吡咯啉、 $-CH_2$ -吡咯啉或 $-CH_2$ -哌啉；其中苯基、四氫呋喃、吡咯啉、 $-CH_2$ -吡咯啉及 $-CH_2$ -哌啉各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；

各 Z 獨立地為 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基。

5. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中

R^2 為 H；視情況經一或多個 OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_8 烷基； C_1 - C_8 鹵烷基；經一或多個鹵素、OH、 $-NR^9R^{11}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_2 - C_8 炔基； C_3 - C_{10} 環烷基； $-(C_1$ - C_4 烷基)- C_3 - C_8 環烷基；視情況經一或多個鹵素、 $-NR^9R^{11}$ 或 OH 取代之 C_1 - C_8 烷氧基；OH；CN；鹵素； $-(C_0$ - C_4 烷基)- NR^9R^{11} ； $-(C_0$ - C_4 烷基)- CO_2R^{15} ； $-(C_0$ - C_4 烷基)- $C(O)NR^9R^{11}$ ； $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3 至 14 員雜環基；其中該環烷基、 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基及 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3 至 14 員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代；

R^3 為 H；

R^9 與 R^{11} 各自獨立地為 H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基或 OH 取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0$ - C_1 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳

基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)-5至6員雜環基；

Z^a 獨立地為OH； $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 芳基； $-O$ - C_6 芳基；視情況經一或多個OH、CN或 $-NR^{19a}R^{21a}$ 取代之 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基；視情況經一或多個OH、 $-CO_2R^{19a}$ 、 $-NR^{19a}R^{21a}$ 或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_4 烷氧基； $-NR^{18a}C(O)R^{21a}$ ； $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$ ； $-NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$ ； $-NR^{19a}R^{21a}$ ； $(C_0$ - C_4 烷基)- $C(O)OR^{18a}$ ； $(C_0$ - C_4 烷基)- $C(O)R^{19a}$ ；側氧基；CN； NO_2 ；鹵素；或 $(C_0$ - C_4 烷基)-4至6員雜環基；其中該芳基及雜環基各自視情況經鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基取代；

R^{18a} 獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基；

R^{19a} 與 R^{21a} 各自獨立地為H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基或OH取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0$ - C_1 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $(C_0$ - C_4 烷基)-5至6員雜環基；或

R^{19a} 與 R^{21a} 連同其所連接之氮原子一起形成5至10員雜環基，該雜環基包括0至3個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基視情況經一或多個選自以下之取代基取

代：OH；鹵素；苯基；5至10員雜環基；C₁-C₆烷基；C₁-C₆鹵烷基；視情況經一或多個OH或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷氧基；或C(O)OC₁-C₆烷基；其中該苯基及雜環基取代基本身視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

6. 如請求項1或2之化合物，其中

R²為H；視情況經一或多個OH或-NR⁹R¹¹取代之C₁-C₄烷基；C₁-C₄鹵烷基；視情況經一或多個鹵素、-NR⁹R¹¹或OH取代之C₁-C₄烷氧基；OH；CN；鹵素；-(C₀-C₄烷基)-NR⁹R¹¹；-(C₀-C₄烷基)-C(O)NR⁹R¹¹；苯基；或-(C₀-C₄烷基)-5至6員雜環基；其中該苯基及-(C₀-C₄烷基)-5至6員雜環基各自視情況經一或多個Z^a取代基取代；

R³為H；

R⁹與R¹¹各自獨立地為H；視情況經一或多個C₁-C₄烷氧基或OH取代之C₁-C₆烷基；C₁-C₆鹵烷基；-(C₀-C₁烷基)-C₃-C₆環烷基；視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代之(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、C₁-C₆烷基及C(O)C₁-C₆烷基之基團取代之(C₀-C₄烷基)-5至6員雜環基；

各Z^a獨立地為OH；視情況經一或多個OH或-NR^{19a}R^{21a}取代之C₁-C₄烷基；C₁-C₄鹵烷基；視情況經一或多個OH、C₁-C₄烷氧基或-NR^{19a}R^{21a}取代之C₁-C₄烷氧基；-C(O)NR^{19a}R^{21a}；CN；鹵素或-(C₀-C₄烷基)-4至6員

雜環基；其中該雜環基視情況經鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基取代；

R^{19a} 與 R^{21a} 各自獨立地為H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基或OH取代之 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基； $-(C_0-C_1$ 烷基)- C_3 - C_6 環烷基；視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代之 $-(C_0-C_4$ 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代之 $-(C_0-C_4$ 烷基)-5至6員雜環基。

7. 如請求項1或2之化合物，其中

R^2 為H；視情況經一或多個OH或 $-NH_2$ 取代之 C_1 - C_4 烷基；視情況經 $-NR^9R^{11}$ 取代之 C_1 - C_4 烷氧基；F；Br； $-(C_1-C_2$ 烷基)- $-NR^9R^{11}$ ； $-C(O)NR^9R^{11}$ ；苯基；或 $-(C_0-C_4$ 烷基)-5至6員雜環基；其中該苯基及 $-(C_0-C_4$ 烷基)-5至6員雜環基各自視情況經一或多個 Z^a 取代基取代；

R^3 為H；

Z^a 獨立地為視情況經一或多個OH或 $-NR^{19a}R^{21a}$ 取代之 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 鹵烷基；視情況經一或多個OH、 C_1 - C_4 烷氧基或 $-NR^{19}R^{21}$ 取代之 C_1 - C_4 烷氧基； $-C(O)NR^{19}R^{21}$ ；鹵素；或 $(C_0-C_4$ 烷基)-4至6員雜環基；其中該雜環基視情況經鹵素、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 鹵烷基取代；

R^9 與 R^{11} 各自獨立地為H；視情況經一或多個 C_1 - C_4 烷氧基或OH取代之 C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 鹵烷基； $-(C_0-C_1$ 烷

基)-C₃-C₆環烷基；視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代之(C₀-C₄烷基)-芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、C₁-C₆烷基及C(O)C₁-C₆烷基之基團取代之(C₀-C₄烷基)-5至6員雜環基；

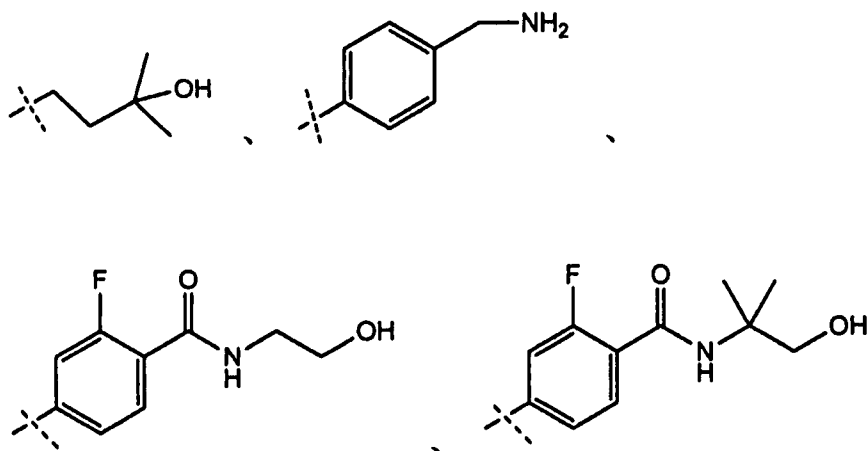
R^{19a}與R^{21a}各自獨立地為H；視情況經一或多個C₁-C₄烷氧基或OH取代之C₁-C₄烷基；C₁-C₄鹵烷基；-(C₀-C₁烷基)-C₃-C₆環烷基；視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代之(C₀-C₄烷基)-芳基；或視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、C₁-C₆烷基及C(O)C₁-C₆烷基之基團取代之(C₀-C₄烷基)-5至6員雜環基。

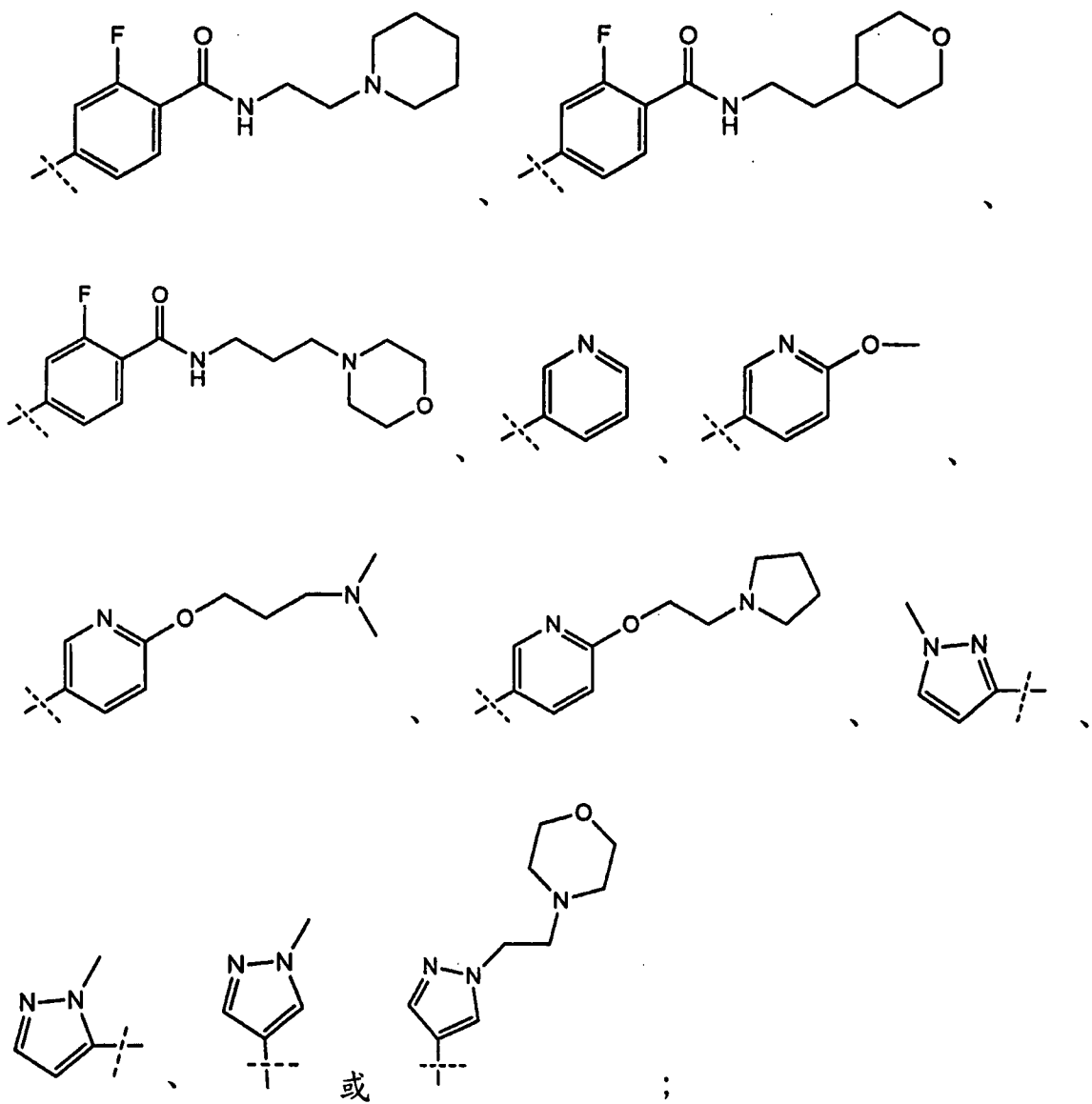
8. 如請求項1或2之化合物，其中

R¹為氟或甲基；

R^{1a}為H；

R²為H、F、Br、



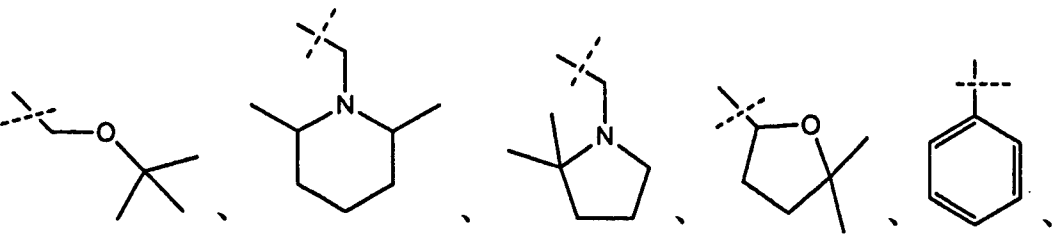


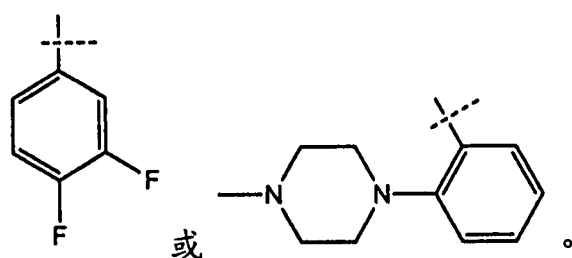
R³ 為 H ；

R⁴ 為 H ；

R⁵ 為 H ；

R⁶ 為





9. 如請求項1之化合物，其係選自：

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

7-(3-氟-4-(2-羥乙基胺甲鹽基)苯基)-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

7-溴-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(4-氟-2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

7-(4-(胺基甲基)苯基)-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺；

1-(2-(4-氟-3-(7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺基)苄鹽胺基)乙基)-2,6-順-二甲基哌啶；

N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-6-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

1-甲基-4-(2-((6-甲基-5-(7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺基)菸鹼醯胺基)甲基)苯基)哌嗪；

7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸{5-[2-(2,6-順-二甲基-哌啶-1-基)-乙基胺甲醯基]-2-氟-苯基}-醯胺；

N-(5-(2-第三丁氧基乙基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-(3-(二甲胺基)丙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-(哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-

(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(3-(N-嗎啉基)丙基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(1-(3-(二甲胺基)丙基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(5-((四氫-2H-哌喃-4-基胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

(S)-N-(5-(((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(5-(((2-氟乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

(R)-N-(5-(((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(5-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

(R)-7-(5-((第三丁基胺基)甲基)吡啶-3-基)-N-(5-(((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)胺甲鹽基)-2-氟苯基)咪唑并

[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-((2-(第三丁氧基)乙基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(((5,5-二甲基四氫呋喃-2-基)甲基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(2-溴-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲醯基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-羥基-3-甲基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-(哌啶-1-基)乙基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-((2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基)胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-((1R,2R)-2-羥基環己基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(3-(N-嗎啉基)丙基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-(1-羥基-2-甲基丙-2-基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

7-(3-氟-4-(2-氟乙基胺甲鹽基)苯基)-N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(2-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基胺甲鹽基)苯基)-7-(3-氟-5-(2-羥乙基胺甲鹽基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-(2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基胺甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺；

(S)-N-(2-氟-5-(2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)乙基胺甲酰基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(2-氟-5-((2-(3-丙基吡咯啉-1-基)乙基)胺甲酰基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

(R)-N-(2-氟-5-((2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)乙基)胺甲酰基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-((2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(2-氟-5-((2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲酰基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-((2-(第三丁基(甲基)胺基)乙基)胺甲酰基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-((2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)乙基)胺甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺；

N-(5-((2-(丁基(乙基)胺基)乙基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-((2-羥乙基)胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

7-(3-氟-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲醯基)苯基)-N-(2-氟-5-((2-(3-丙基吡咯啉-1-基)乙基)胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-((2-(3,3-二甲基(N-嗎啉基))乙基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(3-氟-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

(R)-7-(3-氟-4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲醯基)苯基)-N-(2-氟-5-((2-(2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)乙基)胺甲醯基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(6-((2-(二甲胺基)乙基)胺甲醯基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-((2-(2,2-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲醯基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-((2-(2,6-順-二甲基哌啶-1-基)乙基)胺甲醯基)-2-甲基吡啶-3-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-((2-((2S,3R)-2,3-二乙基氮雜環丁烷-1-基)乙基)胺甲醯基)-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醯胺；

N-(5-(3,4-二氟苄基)胺甲鹽基)-2-氟苄基)-7-(6-(((2-羥乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲鹽基)-2-氟苄基)-7-(6-((甲基(苄乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲鹽基)-2-氟苄基)-7-(6-((甲基(苄乙基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲鹽基)-2-氟苄基)-7-(5-((甲胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

7-(5-((環己基胺基)甲基)吡啶-3-基)-N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲鹽基)-2-氟苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；及

N-(5-((3,4-二氟苄基)胺甲鹽基)-2-氟苄基)-7-(5-(((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)甲基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲鹽胺；

或其醫藥學上可接受之鹽。

10. 一種醫藥組合物，其包含：

治療有效量之如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，及

一或多種醫藥學上可接受之載劑。

11. 一種醫藥組合，其包含：

治療有效量之如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，及

第二活性劑。

12. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥物。
13. 如請求項12之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療受PDGF受體介導之病症或疾病。
14. 如請求項13之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療肺動脈高血壓。
15. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於製造用以治療受PDGF受體介導之病症或疾病的藥物。
16. 一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療受PDGF受體介導之病症或疾病的藥物。
17. 一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療肺動脈高血壓之藥物。