202128665

(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 202128665 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109136668 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 22 日

(51)Int. Cl.： *C07D403/04 (2006.01)* *C07D403/14 (2006.01)*
C07D401/14 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/10/28 美國 62/926,869

(71)申請人：美商阿沙納生物科學公司 (美國) ASANA BIOSCIENCES, LLC (US)
美國

(72)發明人：雷迪 桑吉瓦 REDDY, SANJEEVA (US)；丹尼斯 路易斯 DENIS, LOUIS (US)；拉奧 尼蘭詹 RAO, NIRANJAN (US)；尤珊斯基 海倫 USANSKY, HELEN (US)；凱斯勒 丹那 KESSLER, DANA (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

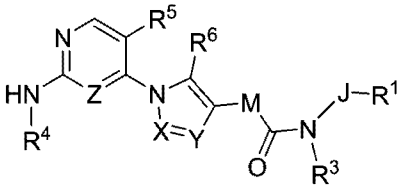
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：57 項 圖式數：7 共 345 頁

(54)名稱

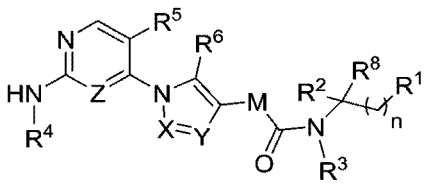
使用ＥＲＫ１與ＥＲＫ２之雜環抑制劑之改良之方法、套組、組成物及給藥攝生法

(57)摘要

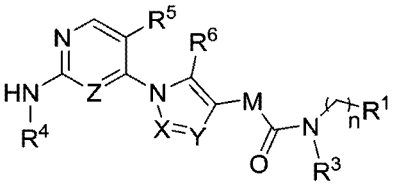
本申請案提供使用雜環化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物之改良之組成物、方法、套組及給藥攝生法。此等組成物、方法、套組及給藥攝生法可用於調節ERK1/2。藉由向有需要之個體投予治療有效量的一或多種式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物，其中 X、Y、Z、J、M 及 R^1 至 R^8 如本文所定義，此等化合物及方法有效治療與 RAS/RAF/MEK/ERK 路徑失調相關或可藉由抑制 Erk 1/2 治療之病況。多種病況可使用此等化合物及方法治療，且包括以異常細胞增殖為特徵之疾病。在一個實施方式中，該疾病係癌症。



I



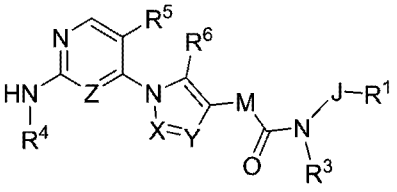
II



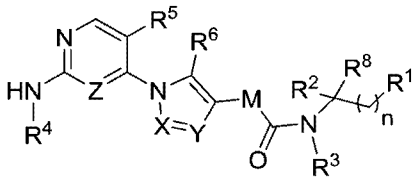
III

The present application provides improved compositions, methods, kits and dosing regimens for the use of heterocyclic compounds and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates, hydrates, or stereoisomers thereof. These compositions, methods, kits and dosing regimens are useful for modulating ERK1/2. By administering to a subject in need a therapeutically effective amount of one or more of the

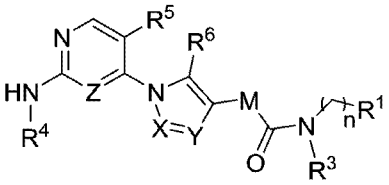
compounds of Formulae (**I-III**) or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate, hydrate, or stereoisomer thereof, or compositions of these, wherein X, Y, Z, J, M, and $R^1$to $R^8$are defined herein, these compounds and methods are effective in treating conditions associated with dysregulation of the RAS/RAF/MEK/ERK pathway or which are treatable by inhibiting Erk 1/2. A variety of conditions can be treated using these compounds and methods and include diseases which are characterized by abnormal cellular proliferation. In one embodiment, the disease is cancer.



I



II



III

指定代表圖：

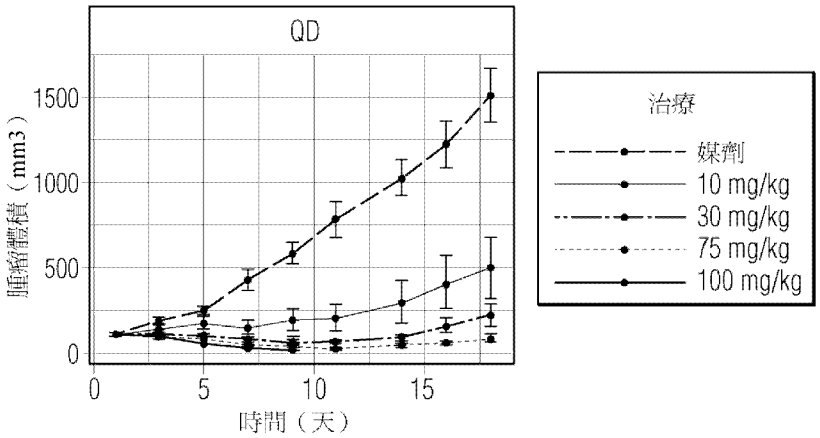


圖1A

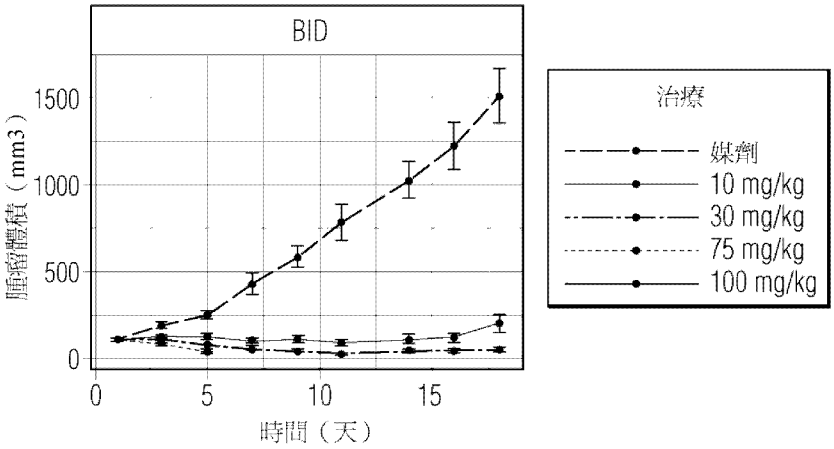

BID
腫瘤體積（mm3）
1500
1000
500
0
0
5
10
15
時間（天）
治療
媒劑
10 mg/kg
30 mg/kg
75 mg/kg
100 mg/kg

圖1B

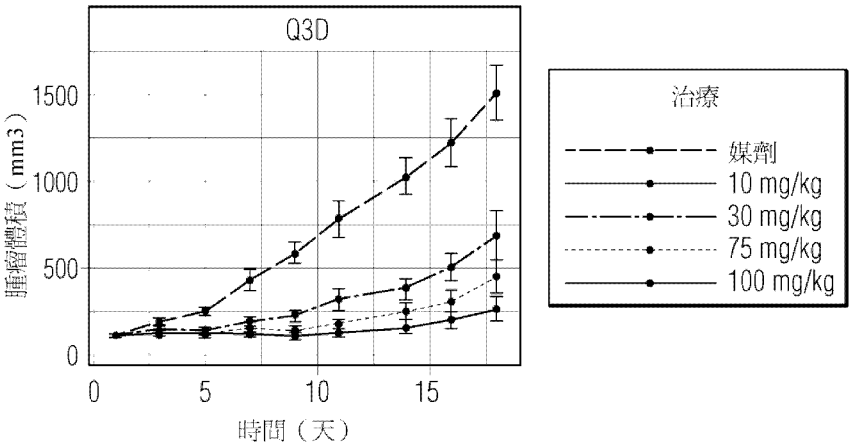

Q3D
腫瘤體積（mm3）
1500
1000
500
0
0
5
10
15
時間（天）
治療
媒劑
10 mg/kg
30 mg/kg
75 mg/kg
100 mg/kg

圖1C

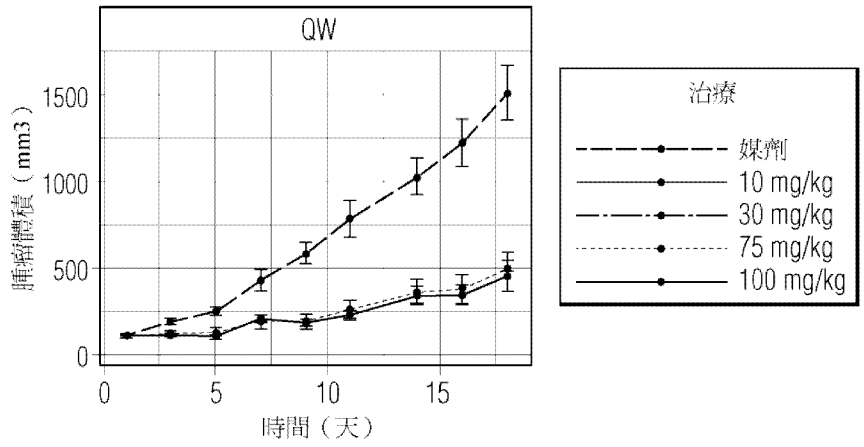
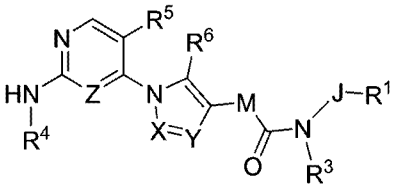
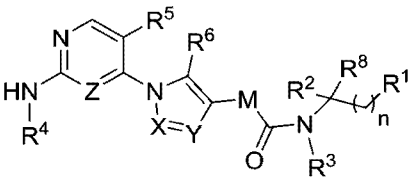

QW
腫瘤體積（mm3）
1500
1000
500
0
0
5
10
15
時間（天）
治療
媒劑
10 mg/kg
30 mg/kg
75 mg/kg
100 mg/kg

圖1D

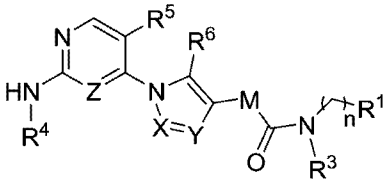
特徵化學式：



I



II



III

202128665

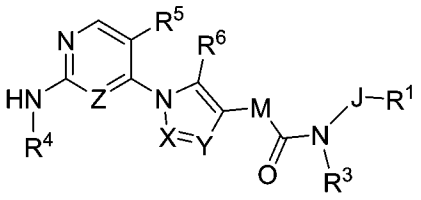
【發明摘要】

【中文發明名稱】 使用ERK1與ERK2之雜環抑制劑之改良之方法、套組、組成物及給藥攝生法

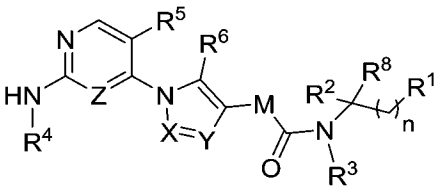
【英文發明名稱】 IMPROVED METHODS, KITS, COMPOSITIONS AND DOSING REGIMENS FOR THE USE OF HETEROCYCLIC INHIBITORS OF ERK1 AND ERK2

【中文】

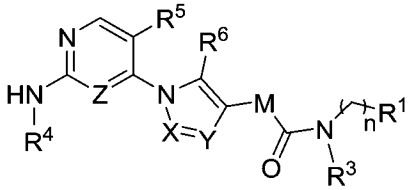
本申請案提供使用雜環化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物之改良之組成物、方法、套組及給藥攝生法。此等組成物、方法、套組及給藥攝生法可用於調節ERK1/2。藉由向有需要之個體投予治療有效量的一或多種式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物，其中X、Y、Z、J、M及R^1至R^8如本文所定義，此等化合物及方法有效治療與RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調相關或可藉由抑制Erk 1/2治療之病況。多種病況可使用此等化合物及方法治療，且包括以異常細胞增殖為特徵之疾病。在一個實施方式中，該疾病係癌症。



I



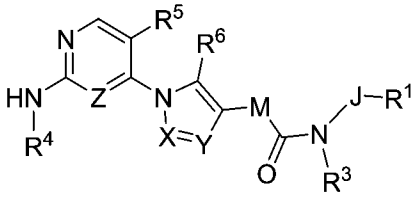
II



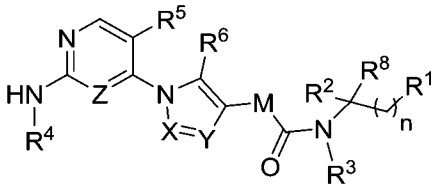
III

【英文】

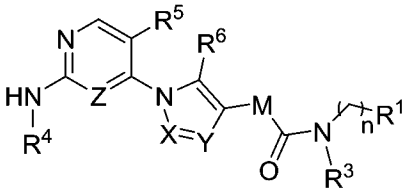
The present application provides improved compositions, methods, kits and dosing regimens for the use of heterocyclic compounds and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates, hydrates, or stereoisomers thereof. These compositions, methods, kits and dosing regimens are useful for modulating ERK1/2. By administering to a subject in need a therapeutically effective amount of one or more of the compounds of Formulae (**I-III**) or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate, hydrate, or stereoisomer thereof, or compositions of these, wherein X, Y, Z, J, M, and R^1 to R^8 are defined herein, these compounds and methods are effective in treating conditions associated with dysregulation of the RAS/RAF/MEK/ERK pathway or which are treatable by inhibiting Erk 1/2. A variety of conditions can be treated using these compounds and methods and include diseases which are characterized by abnormal cellular proliferation. In one embodiment, the disease is cancer.



I



II



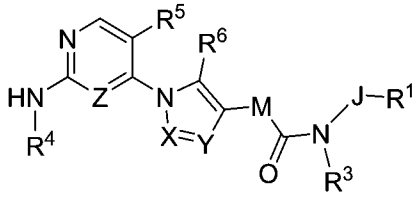
III

【指定代表圖】　　圖1A-1D

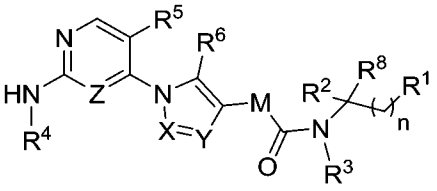
【代表圖之符號簡單說明】

無

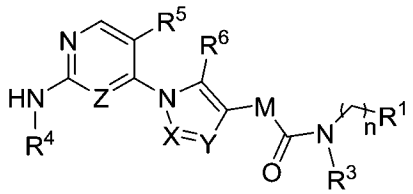
【特徵化學式】



I



II



III

【發明說明書】

【中文發明名稱】 使用ERK1與ERK2之雜環抑制劑之改良之方法、套組、組成物及給藥攝生法

【英文發明名稱】 IMPROVED METHODS, KITS, COMPOSITIONS AND DOSING REGIMENS FOR THE USE OF HETEROCYCLIC INHIBITORS OF ERK1 AND ERK2

【技術領域】

【0001】 本文之揭示內容係關於使用ERK1與ERK2之雜環抑制劑治療與RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調相關或可藉由抑制ERK 1/2治療之病況(諸如癌症)的改良之組成物、方法、套組及給藥攝生法。

以引用之方式併入

【0002】 本申請案主張美國臨時專利申請案第62/926,869號之優先權；該案以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

【0003】 ERK1及ERK2(統稱為「ERK1/2」)係參與Ras-Raf-MEK-ERK訊息傳導路徑(其有時稱為促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)路徑)以及其他者的相關蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶。此路徑被認為在調控多個基本細胞過程方面起到關鍵作用，該等細胞過程包括細胞增殖、存活、黏著、週期進程、遷移、分化、代謝、及轉錄中之一或多個。已在包括肺癌、大腸癌、胰臟癌、腎臟癌、及卵巢癌之多種腫瘤類型中報導MAPK路徑之活化。因此，能夠減少活化之物質可成為值得關注的可能治療方法。

【0004】 ERK1/2似乎係藉由MEK經蘇胺酸及酪胺酸殘基兩者（即在Tyr204/187及Thr202/185處）磷酸化而活化。在活化後，ERK1/2即催化超過100種受質之絲胺酸/蘇胺酸殘基磷酸化，並活化與細胞生長、增殖、存活、血管生成及分化（皆為癌症表型之標誌）相關之胞質蛋白及核蛋白。因此，靶向ERK 1及ERK 2以開發並使用ERK1/2抑制劑作為抑制腫瘤生長之一種方式可為有益的。

【0005】 另外，ERK抑制劑可與其他激酶抑制劑（例如MAPK抑制劑）組合起效。近來，研究人員報導，小分子抑制劑對MEK及ERK之雙重抑制作用係協同作用且起克服針對MEK抑制劑之獲得性抗性的作用。參見Hatzivassiliou等人, ERK Inhibition Overcomes Acquired Resistance to MEK Inhibition, *Mol. Cancer Ther.* 2012, 11, 1143-1154。

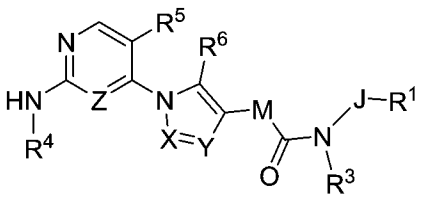
【0006】 小分子ERK抑制劑在文獻（包括美國專利第6,743,941號、美國專利第8,546,404號及Ren等人, Discovery of Highly Potent, Selective and Efficacious Small Molecule Inhibitors of ERK1/2, *J. Med. Chem.*, 2015, 58(4), 1976-1991）中已有報導。少數ERK抑制劑（例如BVD-523及GDC-0994）正處於早期臨床開發中。然而，尚未報導有ERK抑制劑進展至後期臨床試驗中。因此，仍然需要開發用於治療癌症的改良之有效ERK1/2抑制劑。

【發明內容】

【0007】 本文之揭示內容係針對使用本文之揭示內容之化合物的組成物、治療方法、給藥攝生法及套組。

【0008】 在一個實施方式中，本文之揭示內容提供一種治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制Erk 1/2治療之病況的方法，其包含向有需要之個體投予規律地或不規律地排程的治療有效量之式(I)化合物或組成物的劑以用於該治療；或使用組成物製造供治療以RAS/RAF/MEK/ERK路

徑失調為特徵或可藉由抑制ERK1/2治療之病況用之醫藥品，其中該組成物包含治療有效量之式(I)化合物：



I

及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係C_{6-12}芳基或5員至10員雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基、或胺基C_{1-6}烷基；

J係選自-C(R^2)(R^8)(CH_2)-之連接基團；

R^2及R8各自獨立地為H、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、環烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基、或胺基C_{1-6}烷基；

替代地，R^2、R^8、和R^2及R^8兩者與其連接之C原子一起形成3員至10員環烷基或4

員至10員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；

n係0至6；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N，

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。在一個實施方式中，該治療有效量係約80 mg至約350 mg。

【0009】 在某些實施方式中，該治療有效量係約120 mg至約250 mg；約120 mg、約180 mg或約250 mg；或約250 mg。

【0010】 在某些實施方式中，式(I)化合物係按規律的排程約每週一次投予有需要之個體；或按不規律的排程約每週一次投予有需要之個體。

【0011】 在某些實施方式中，R^1係C_6-C_{12}芳基或5員或6員雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代。

【0012】 在某些實施方式中，式(I)化合物中之R^1係C6-C12芳基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代。在某些實施方式中，R^1係苯基。

【0013】 在某些實施方式中，n係0或1。

【0014】 在某些實施方式中，R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，且R^8係H。

【0015】 在某些實施方式中，R^2係CH_3、CH_2OH、CH_2NH_2、-$CH_2NH(CH_3)$、-$CH_2NHCH_2CH_2OH$、-CH_2NH-(四氫-2H-哌喃)或-CH_2NH-CH_2-(1H-吡咯)，且R^8係H。

【0016】 在某些實施方式中，R^3係H或CH_3。

【0017】 在某些實施方式中，M係鍵結。

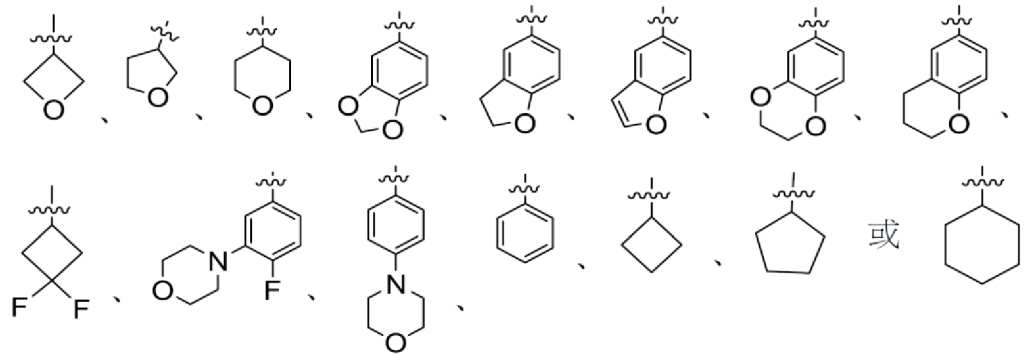
【0018】 在某些實施方式中，X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N。

【0019】 在某些實施方式中，Z係N。

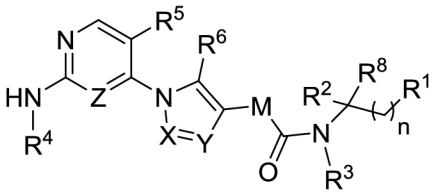
【0020】 在某些實施方式中，R^5係H、鹵素或C_{1-6}烷基。

【0021】 在某些實施方式中，R^6係H。

【0022】 在某些實施方式中，R4係



【0023】 在一個實施方式中，本文之揭示內容提供一種治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制Erk 1/2治療之病況的方法，其包含向有需要之個體投予規律地或不規律地排程的治療有效量之式(**II**)之化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的劑，其中：

R^1係苯基或5員至10員雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

n係0至6；

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}-

$_{6}$烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；以及

R^8係H或C_{1-6}烷基；

替代地，R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原子接合在一起形成3員至10員環烷基或4員至10員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N，

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

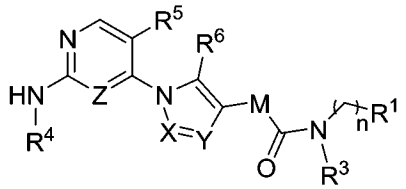
R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該

雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0024】 在一個實施方式中，本文之揭示內容提供一種治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制Erk 1/2治療之病況的方法，其包含向有需要之個體投予規律地或不規律地排程的治療有效量之式(**III**)之化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的劑，其中：

R^1係苯基或5員至10員雜芳基，其中該苯基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基或-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素s、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

n係0至6；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N，

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^6係H或C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^7係C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、C-(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0025】 本文之揭示內容進一步提供一種選自以下之化合物：

(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-

1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁吪-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(□克唍-6-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味啉基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(N-味啉基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-

基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-氟-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(2-(((1H-吡咯-2-基)甲基)胺基)-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-(四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-(甲基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-((2-羥基乙基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；以及

N-(3-氯-5-氟-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺、

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。本文之揭示內容進一步提供如申請專利範圍請求項1之化合物的醫藥學上可接受之鹽，其選自：

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽及

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽。

【0026】 本文之揭示內容進一步係關於含有式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物之組成物及含有式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物或包含式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物之組成物的套組、以及使用其等治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制Erk 1/2治療之病況的方法及給藥攝生法。在某些實施方式中，該等使用方法及給藥攝生法包含向有需要之個體投予規律地或不規律地排程的治療有效量之式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的劑。

【0027】 在某些實施方式中，本文之揭示內容提供一種治療方法或給藥攝生法，其包含向有需要之個體投予規律地或不規律地排程的治療有效量之式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的劑，其中該治療有效量係約80 mg至約350 mg；約120 mg至約250 mg；或約120 mg、約180 mg或約250 mg。在一些實施方式中，該治療有效量之式(I)、式(II)或式(III)之化合物包括含至少一種式(I)、式(II)或式(III)之化合物的調配物。

【0028】 在某些實施方式中，該治療方法或給藥攝生法包含按規律或不規律的排程約一週一次向有需要之個體投予式(I)、式(II)或式(III)之化合物或包含式(I)、式(II)或式(III)之化合物的調配物。

【0029】 在某些實施方式中，本文之揭示內容提供一種包含式(I-III)之化合物的調配物，例如，其中該化合物係(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽或(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽。在某些實施方式中，本文之揭示內容提供一種用於治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制Erk 1/2治療之病況的套組，其包含一或多個劑型的本文之揭示內容之化合物或調配物，及視情況存在的有關將該等劑型投予個體之說明書，其中該說明書包含上述治療方法或給藥攝生法。

【圖式簡單說明】

【0030】

[圖1A、1B、1C及1D]係一組圖，其等顯示在用本文之揭示內容之組成物按以下給藥攝生法治療的帶有異種移植物之無胸腺裸小鼠中腫瘤體積隨時間之變化：左上圖，一天一次（QD）；右上圖，一天兩次（BID）；左下圖，每三天一次（Q3D）；以及右下圖，一週一次（QW）。

[圖2]係以下實施例39中所述臨床試驗的研究設計。

[圖3]係泳池分佈圖（Swimmer Plot），其顯示接受每天一次劑量的指定量之測試物之個體的臨床疾病控制及客觀反應。「SD」係穩定疾病。

[圖4]係泳池分佈圖，其顯示接受每週一次劑量的指定量之測試物之個體的臨床疾病控制及客觀反應。「SD」係穩定疾病。

[圖5A、5B及5C]顯示給予指定測試物之兩名個體之掃描的翻印本，其等展示腫瘤消退。

[圖6A及6B]顯示在每天給予10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg、60 mg/kg及80

mg/kg測試物之第1天及第15天量測的測試物之血漿濃度隨時間的變化。

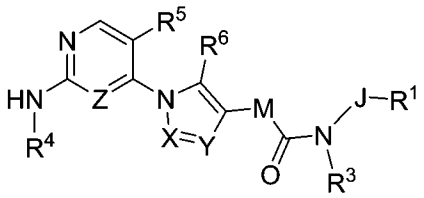
[圖6C及6D]顯示在給予10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg、60 mg/kg及80 mg/kg測試物之第1天及第15天，測試物之Cmax及AUC。

[圖7A及7B]顯示在每週給予80 mg/kg、120 mg/kg、180 mg/kg、250 mg/kg及350 mg/kg測試物之第1天及第15天量測的測試物之血漿濃度隨時間的變化。

[圖7C及7D]顯示在給予80 mg/kg、120 mg/kg及180 mg/kg測試物之第1天及第15天，測試物之Cmax及AUC。

【實施方式】

【0031】 本文之揭示內容提供式(I)化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基或5員至10員雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

J係選自-C(R^2)(R^8)(CH_2)$_n$-之連接基團；

R^2及R^8各自獨立地為H、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-}

$_{6}$烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

或R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原子接合在一起形成3員至10員環烷基或4員至10員雜環基環，其中該環烷基或雜環基環未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；

n係0至6；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N，

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或OC_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

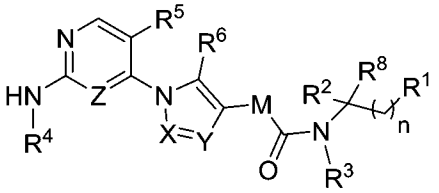
R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員

至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0032】 本文之揭示內容亦提供式(**II**)之化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基或5員至10員雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

n係0至6；

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷

基；以及

R^8係H或C_{1-6}烷基；

替代地，R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原子接合在一起形成3員至10員環烷基或4員至10員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N，

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0033】 在一個實施方式中，式(**II**)之化合物或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3

個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代；

n係0至1；

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；以及

R^8係H或C_{1-6}烷基；

替代地，R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原子接合在一起形成3員至6員環烷基或4員至6員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N、

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代；

R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代；

R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員或10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳

基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0034】 在一個實施方式中，R^1係未經取代或經取代之C_{6-12}芳基、或未經取代或經取代之5員至10員雜芳基。在一個實施方式中，R^1係苯基、或含有1-2個選自O、N或S之環雜原子的5員至6員雜芳基，其中該苯基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代。在一個實施方式中，R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自F、Cl、C_{1-3}烷基、CN、羥基C_{1-3}烷基或胺基C_{1-3}烷基，其中該C_{1-3}烷基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自F。在一個實施方式中，R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取

代，該1-3個取代基選自F、Cl、CH_3、$-C(CH_3)_3$、CF_3、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、CH_2NH_2、CN或$-C(CH_3)_2OH$。在一個實施方式中，R^1係苯基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自F、Cl、CH_3、$-C(CH_3)_3$、CF_3、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、CH_2NH_2、CN或$-C(CH_3)_2OH$。

【0035】 在一個實施方式中，n係0至6。在一個實施方式中，n係0至2。在一個實施方式中，n係0至1。在一個實施方式中，n係0。

【0036】 在一個實施方式中，R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基-O-C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基-NH-C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、$-C_{1-6}$烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、$-C_{1-6}$烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、$-C_{1-6}$烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、$-C_{1-6}$烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、$-C(O)-NH_2$、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或$-C_{1-6}$烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；且R^8係H或C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，R^2係C_{1-3}烷基、羥基C_{1-3}烷基、胺基C_{1-3}烷基、$-C_{1-3}$烷基-O-C_{1-3}烷基、$-C_{1-3}$烷基-NH-C_{1-3}烷基、$-C_{1-3}$烷基-N-(C_{1-3}烷基)$_2$、$-C_{1-3}$烷基-NH-C_{1-3}烷基-OH、$-C_{1-3}$烷基-NH-C_{1-3}烷基-C_{3-6}環烷基、$-C_{1-3}$烷基-NH-C_{1-3}烷基-NH-C_{1-3}烷基、$-C_{1-3}$烷基-NH-C(O)-C_{1-3}烷基、$-C_{1-3}$烷基-O-C(O)-C_{1-3}烷基、$-C_{1-3}$烷基-NH-C_{0-3}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-3}烷基、-C(O)-N(C_{1-3}烷基)$_2$或$-C_{1-3}$烷基-NH-C_{0-3}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-3}烷基、環烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-3}烷基、NH_2、羥基C_{1-3}烷基或胺基C_{1-3}烷基；且R^8係H或C_{1-3}烷基。在一個實施方式中，R^2係C_{1-3}烷基、羥基C_{1-3}烷基、胺基C_{1-3}烷基、$-C_{1-3}$烷基-NH-C_{1-3}烷基、$-C_{1-3}$烷基-NH-C_{1-3}烷基-OH、$-C_{1-3}$烷基-NH-C_{0-3}烷基-(4員至6員雜環基)或$-C_{1-3}$烷基-NH-C_{0-3}烷基-(5員至6員雜芳基)；且R^8係H。在

一個實施方式中，R^2係CH_3、-CH_2OH、-CH_2NH_2、-CH_2OCH_3、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2NH(CH_3)$、-$CH_2NHCH_2CH_2OH$、-$CH_2NHC(O)CH_3$、-$CH_2OC(O)CH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$CH_2NH$-(四氫-2H-哌喃)或-$CH_2NHCH_2$-(吡咯)；且$R^8$係H。在一個實施方式中，$R^2$係$CH_3$、-$CH_2OH$、-$CH_2NH_2$、-$CH_2NH(CH_3)$、-$CH_2NHCH_2CH_2OH$、-$CH_2NH$-(四氫-2H-哌喃)或-$CH_2NHCH_2$-(吡咯)；且$R^8$係H。在一個實施方式中，$R^2$係-$CH_2OH$或-$CH_2NH_2$；且$R^8$係H。

【0037】 在另一個實施方式中，R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原子接合在一起形成3員至6員環烷基或4員至6員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原子接合在一起形成3員至6員環烷基，其未經取代或經1-3個選自羥基之取代基取代。在一個實施方式中，R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原接合在一起形成環丁基，其未經取代或經羥基取代。

【0038】 在一個實施方式中，R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代。在一個實施方式中，R^3係H或C_{1-3}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代。在一個實施方式中，R^3係H或CH_3。

【0039】 在一個實施方式中，M係鍵結或NH。在一個實施方式中，M係鍵結。

【0040】 在一個實施方式中，X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N。在一個實施方式中，X係CH、C-CH_3或N。在一個實施方式中，X係CH。在一個實施方式中，Y係CH、C-CH_3或N。在一個實施方式中，Y係N。

【0041】 在一個實施方式中，R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代。在一個實施方式中，R^7係C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，R^7係CH_3。

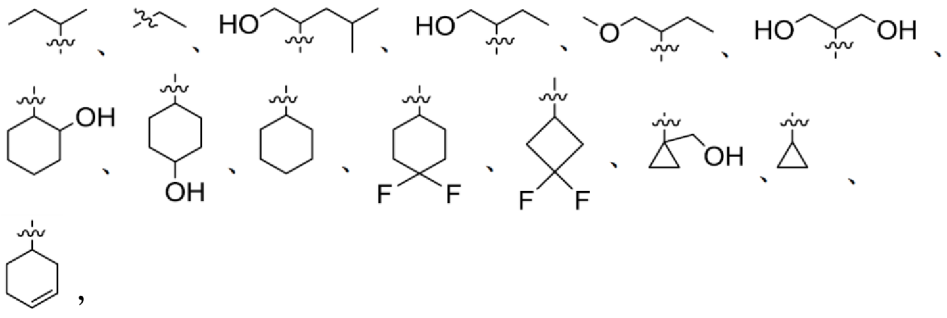
【0042】 在一個實施方式中，Z係CH或N。在一個實施方式中，Z係N。

【0043】 在一個實施方式中，R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代。在一個實施方式中，R^5係H、Cl、F、C_{1-3}烷基或-O-C_{1-3}烷基，其中C_{1-3}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代。在一個實施方式中，R^5係H、Cl、F、CH_3或-OCH_3。

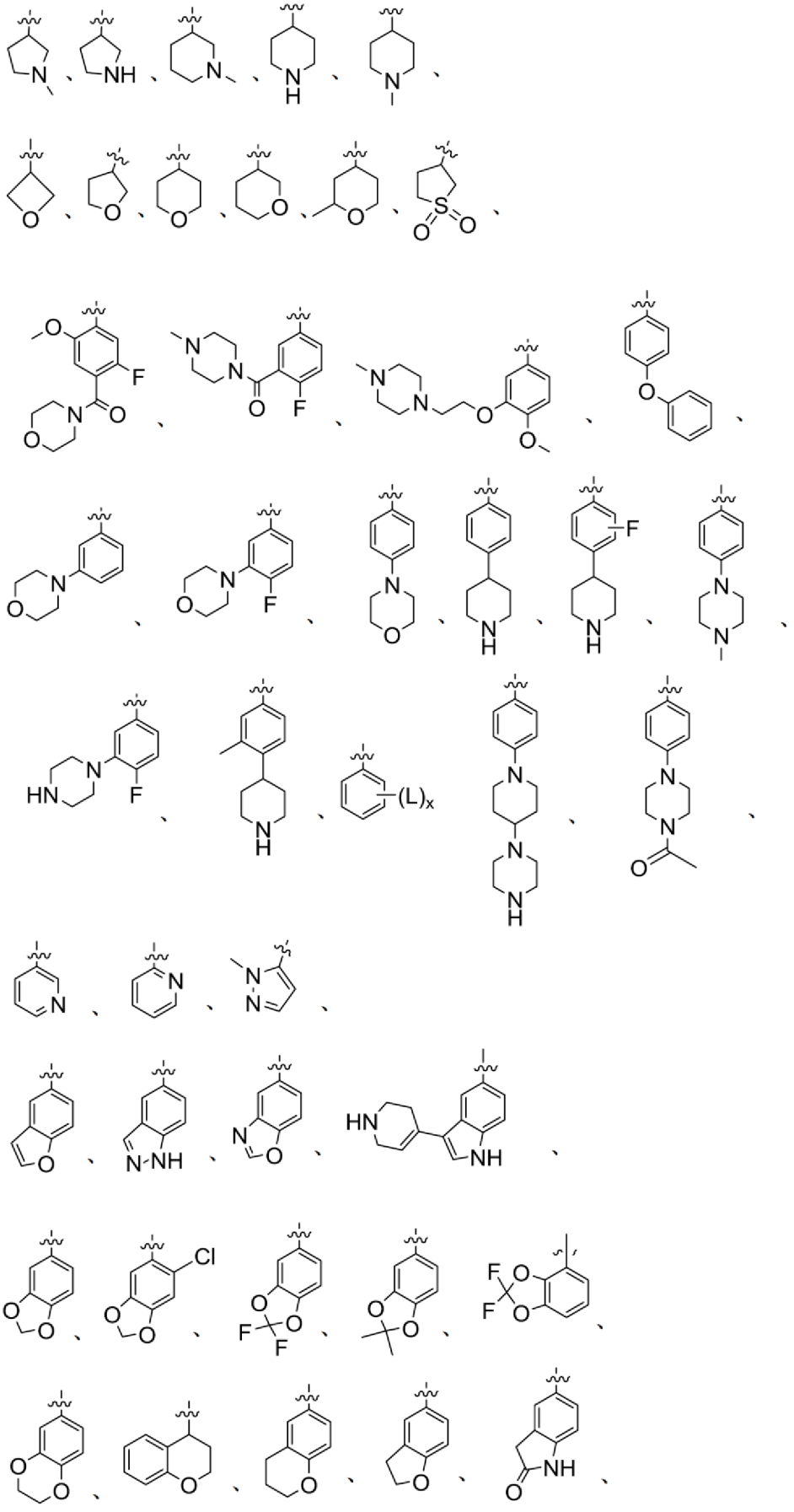
【0044】 在一個實施方式中，R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代。在一個實施方式中，R^6係H或CH_3。在一個實施方式中，R^6係H。

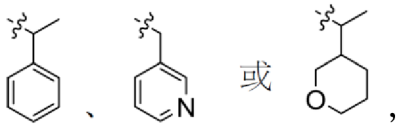
【0045】 在一個實施方式中，R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0046】 在一個實施方式中，R^4係



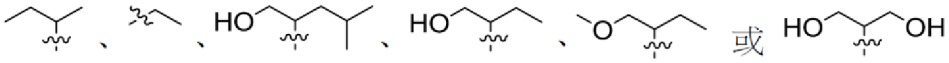
，



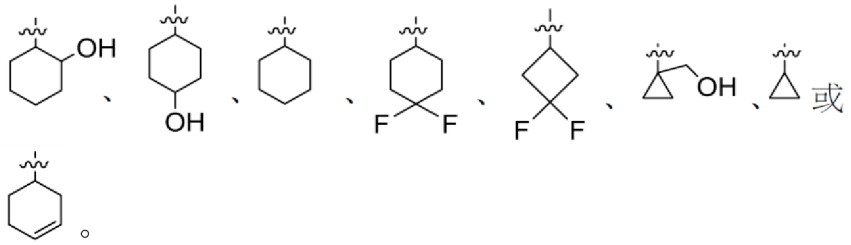


其中各L獨立地選自鹵素、CN、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、-C(O)NHC_{1-6}烷基、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NHC_{1-6}烷基或-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$，且x係0、1、2或3。

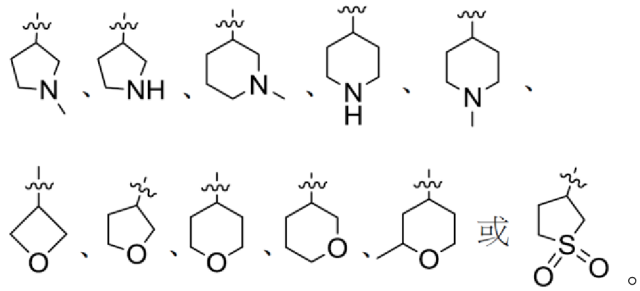
【0047】 在一個實施方式中，R^4係C_{1-6}烷基，其未經取代或經1-3個選自羥基或C_{1-6}烷氧基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係



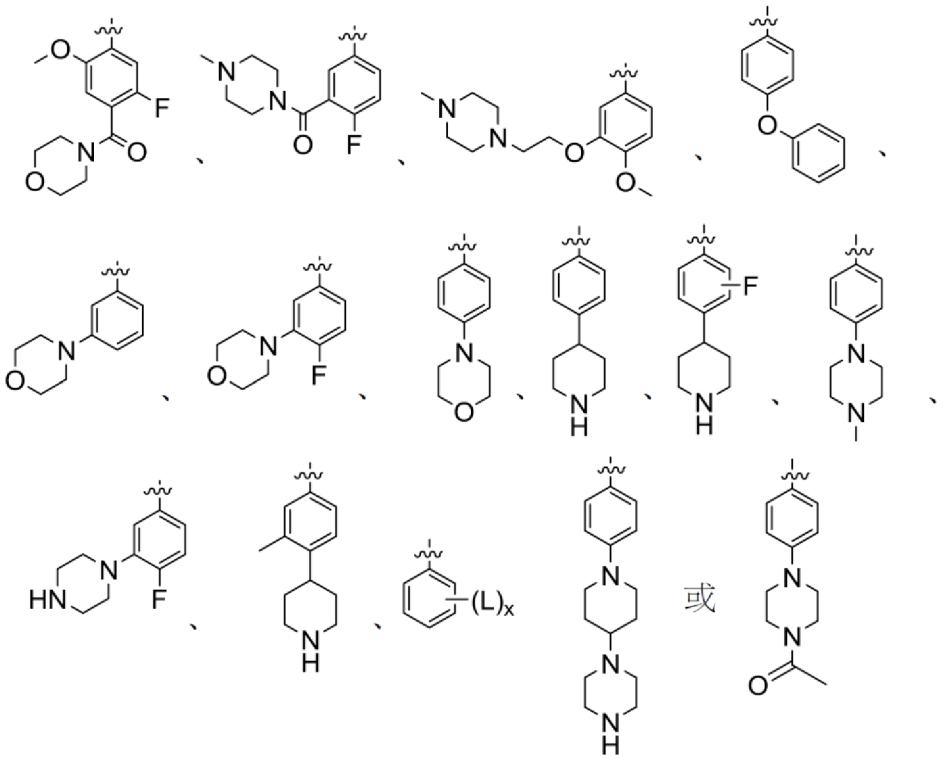
【0048】 在一個實施方式中，R^4係C_{3-10}環烷基或C_{4-10}環烯基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或羥基C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，R^4係C_{3-6}環烷基或C_{4-6}環烯基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、F、Cl或羥基C_{1-3}烷基。在一個實施方式中，R^4係



【0049】 在一個實施方式中，R^4係含有1-2個選自O、N、S、S(=O)、 S(=O)$_2$或C(=O)之環雜原子或雜基團的4員至10員單環或雙環雜環基，其未經取代或經1-2個選自C_{1-6}烷基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係含有1-2個選自O、N或S(=O)$_2$之環雜原子或雜基團之4員至6員單環雜環基，其未經取代或經1-2個選自C_{1-3}烷基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係



【0050】 在一個實施方式中，R^4係苯基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、C_{2-6}炔基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。在一個實施方式中，R^4係

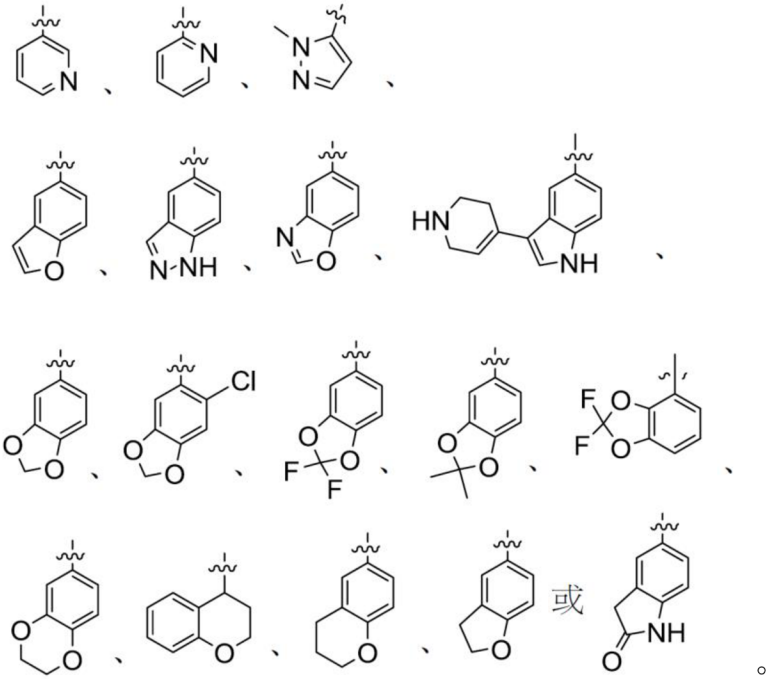


，

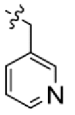
其中各L獨立地選自鹵素、CN、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C(O)NHC_{1-6}烷基或C(O)NH(C_{1-6}烷基)$_2$，且n係0、1、2或3。在一個實施方式中，各L獨立地選自F、Cl、CN、C_{1-3}烷氧基、-C(O)N(CH_3)$_2$，且x係0、1、2或3。

【0051】 在一個實施方式中，R^4係含有1-2個選自N、O、C(=O)或S之環雜原子或雜基團的5員至10員單環或雙環雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基或C_{4-6}環烯基。在一個實施方式中，R^4係含有1-2個選自N或O之環雜原子的5員或6員單環雜芳基，其未經取代或經1-3個

選自鹵素或CH_3之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係

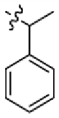


【0052】 在一個實施方式中，R^4係-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係

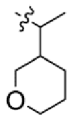


。

【0053】 在一個實施方式中，R^4係-C_{1-6}烷基-苯基，其未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係-CH_2-苯基，其未經取代或經CH_3取代。在一個實施方式中，R^4係

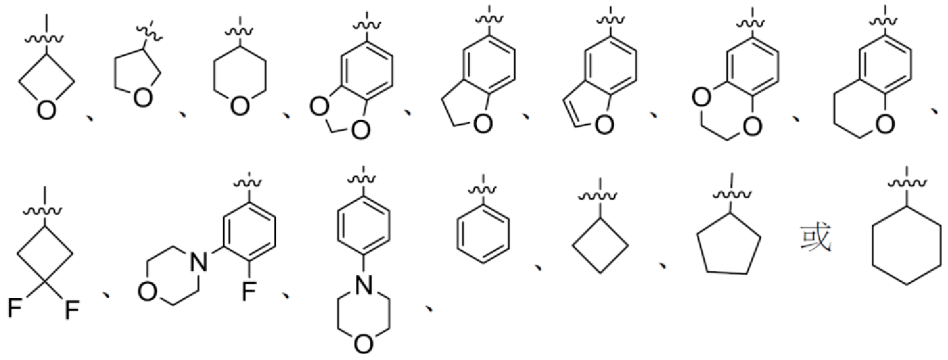


【0054】 在一個實施方式中，R^4係-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)，其未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係

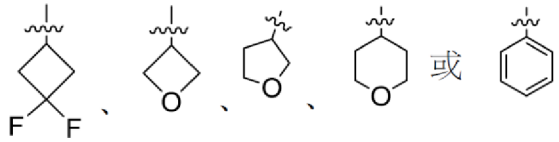


。

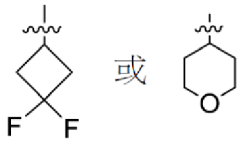
【0055】 在一個實施方式中，R^4係



【0056】 在一個實施方式中，R^4係



【0057】 在一個實施方式中，R^4係



【0058】 在一個實施方式中，提供式(**II**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代；

n係0；

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；以及

R^8係H；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

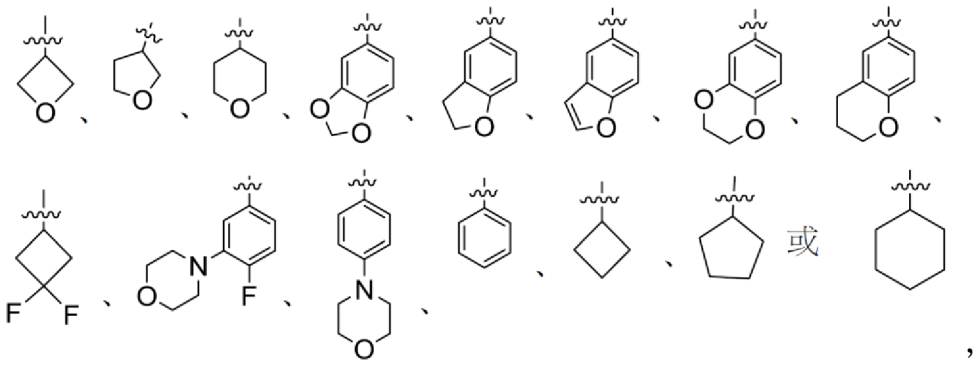
Y係CH或N；

Z係N；

R^5係H、鹵素或C_{1-6}烷基；

R^6係H；以及

R^4係



，

其可未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷氧基之取代基取代。

【0059】 在一個實施方式中，提供式(**II**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基或噻吩基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代；

n係0；

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基或

雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；以及

R^8係H；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

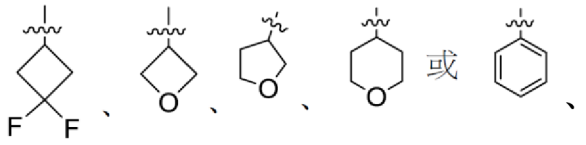
Y係CH或N；

Z係N；

R^5係H、鹵素或C_{1-6}烷基；

R^6係H；以及

R^4係



其可未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷氧基之取代基取代。

【0060】 在一個實施方式中，提供式(**II**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基，其未經取代或經1-3個選自F或Cl之取代基取代；

n係0；

R^2係CH_2OH、CH_2NH_2、$-CH_2NH(CH_3)$、$-CH_2NHCH_2CH_2OH$、$-C(O)NH_2$、$-CH_2NH-$(四氫-2H-哌喃)或$-CH_2NH-CH_2-$(1H-吡咯)；以及

R^8係H；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

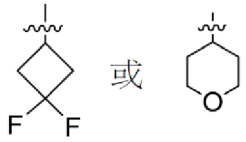
Y係N；

Z係N；

R^5係CH_3；

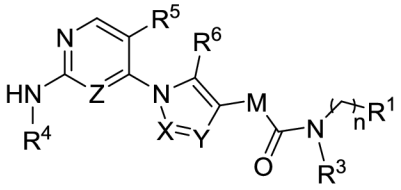
R^6係H；以及

R^4係



。

【0061】 本文之揭示內容亦提供式(**III**)之化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基或5員至10員雜芳基，其中該苯基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基或-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

n係0至6；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N，

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^6係H或C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^7係C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、C-(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0062】 在一個實施方式中，提供式(**III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代；

n係1至2；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N，

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代；

R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代；

R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0063】 在一個實施方式中，R^1係未經取代或經取代之C_{6-12}芳基、或未經取代或經取代之5員至10員雜芳基。在一個實施方式中，R^1係苯基、或含有1-2個選自O、N或S之環雜原子的5員至6員雜芳基，其中該苯基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基或-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代

基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代。在一個實施方式中，R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自F、Cl、C_{1-3}烷基、CN、羥基C_{1-3}烷基或胺基C_{1-3}烷基，其中該C_{1-3}烷基未經取代或經1-3個選自F之取代基取代。在一個實施方式中，R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自F、Cl、CH_3、$-C(CH_3)_3$、CF_3、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、CH_2NH_2、CN或$-C(CH_3)_2OH$。在一個實施方式中，R^1係苯基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自F、Cl、CH_3、$-C(CH_3)_3$、CF_3、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、CH_2NH_2、CN或$-C(CH_3)_2OH$。

【0064】 在一個實施方式中，n係0至6。在一個實施方式中，n係1至2。在一個實施方式中，n係1。

【0065】 在一個實施方式中，R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代。在一個實施方式中，R^3係H或C_{1-3}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代。在一個實施方式中，R^3係H或CH_3。

【0066】 在一個實施方式中，M係鍵結或NH。在一個實施方式中，M係鍵結。

【0067】 在一個實施方式中，X及Y各自獨立地為CH、$C-R^7$或N。在一個實施方式中，X係CH、$C-CH_3$或N。在一個實施方式中，X係CH。在一個實施方式中，Y係CH、$C-CH_3$或N。在一個實施方式中，Y係N。

【0068】 在一個實施方式中，R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代。在一個實施方式中，R^7係C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，R^7係CH_3。

【0069】 在一個實施方式中，Z係CH或N。在一個實施方式中，Z係N。

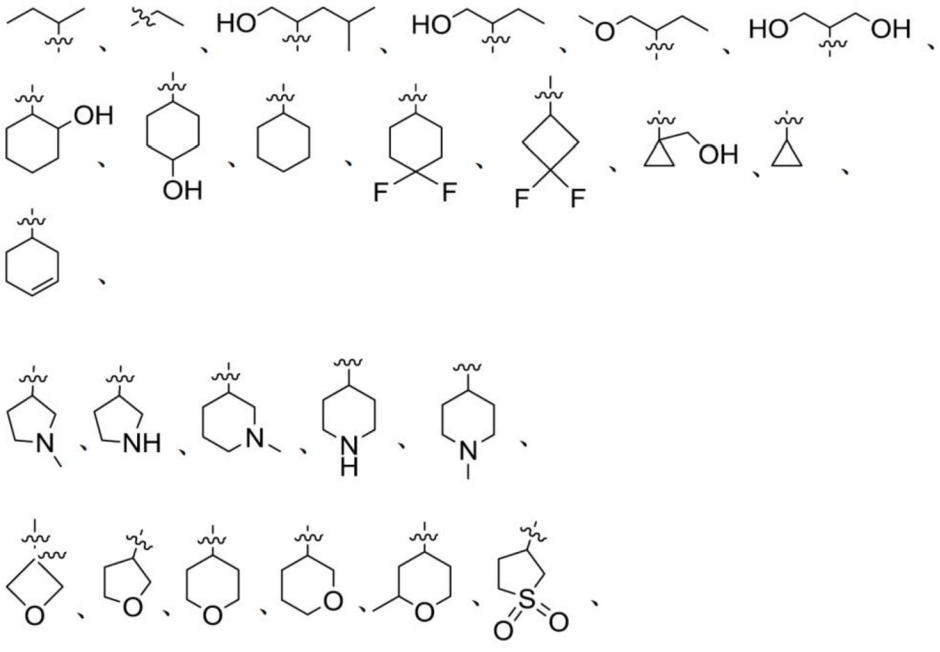
【0070】 在一個實施方式中，R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或$O-C_{1-6}$烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代。在一個實施方式中，R^5係H、Cl、F、C_{1-3}

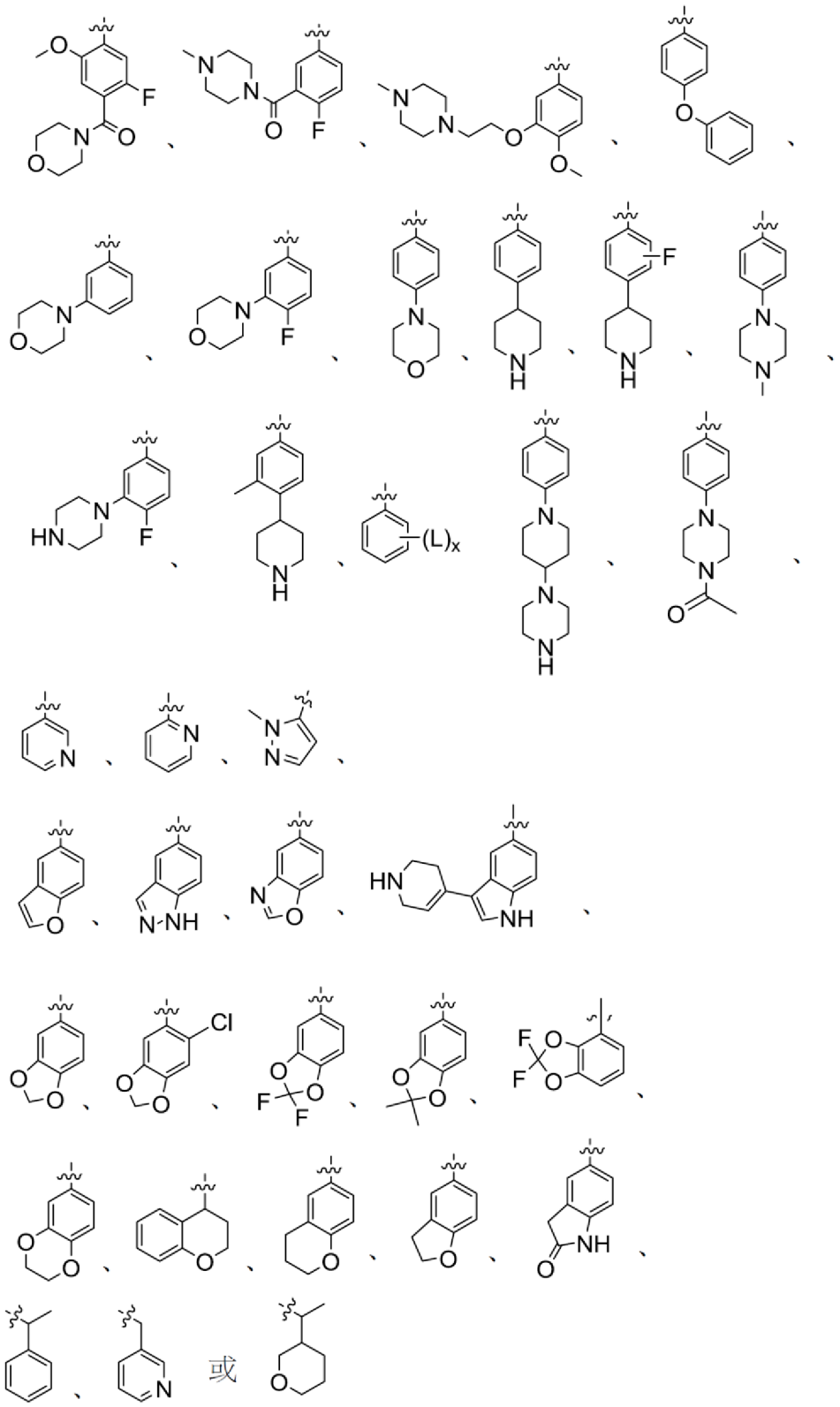
烷基或-O-C_{1-3}烷基，其中C_{1-3}烷基未經取代或經1-3個鹵素取代。在一個實施方式中，R^5係H、Cl、F、CH_3或-OCH_3。

【0071】 在一個實施方式中，R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代。在一個實施方式中，R^6係H或CH_3。在一個實施方式中，R^6係H。

【0072】 在一個實施方式中，R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0073】 在一個實施方式中，R^4係

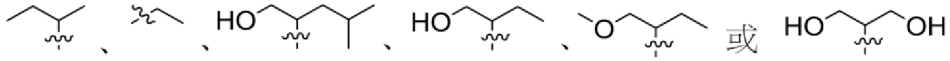




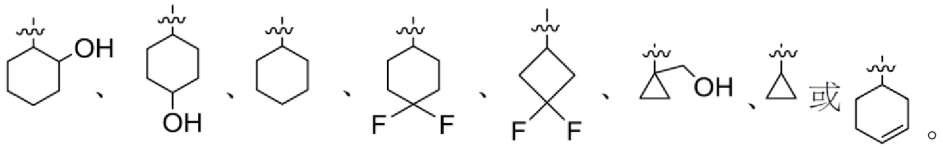
其中各L獨立地選自鹵素、CN、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、-C(O)NHC_{1-6}烷基、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NHC_{1-6}烷基或-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$，且x係0、1、2或3。

【0074】 在一個實施方式中，R^4係C_{1-6}烷基，其未經取代或經1-3個選自羥

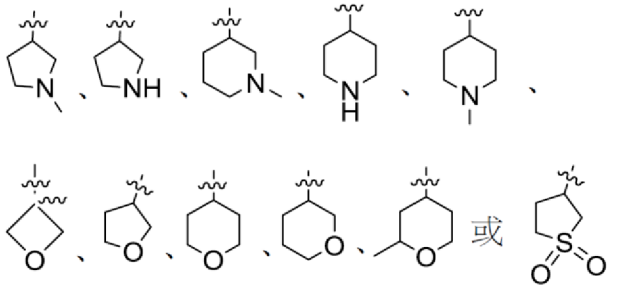
基或C_{1-6}烷氧基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係



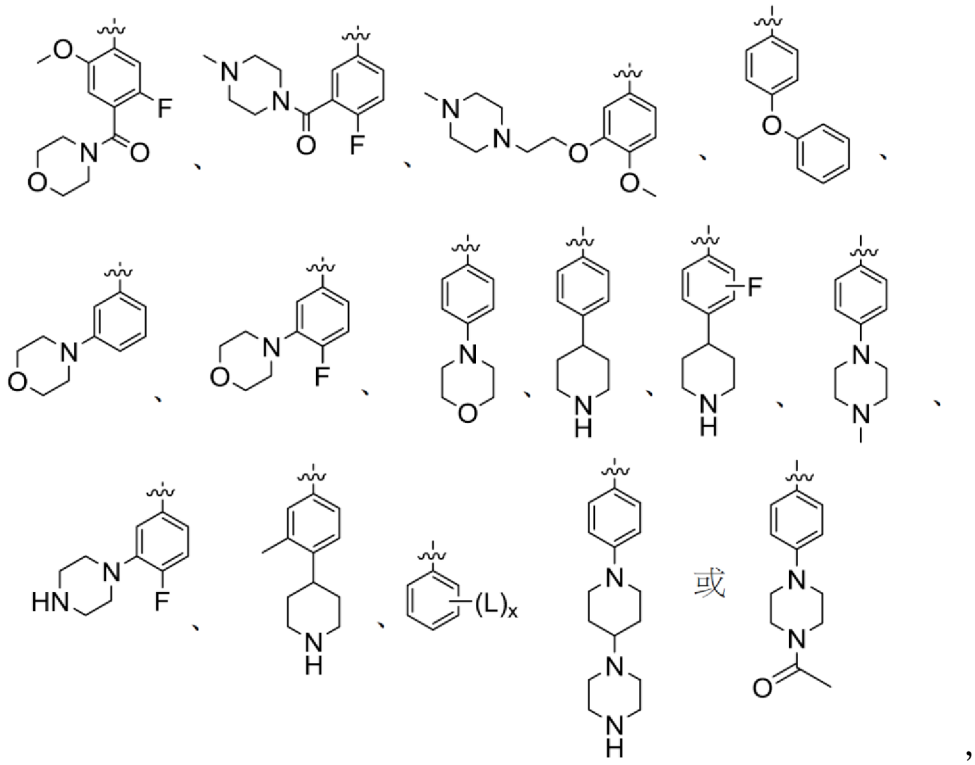
【0075】 在一個實施方式中，R^4係C_{3-10}環烷基或C_{4-10}環烯基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或羥基C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，R^4係C_{3-6}環烷基或C_{4-6}環烯基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、F、Cl或羥基C_{1-3}烷基。在一個實施方式中，R^4係



【0076】 在一個實施方式中，R^4係含有1-2個選自O、N、S、S(=O)、$S(=O)_2$或C(=O)之環雜原子或雜基團的4員至10員雜環基，其未經取代或經1-2個選自C_{1-6}烷基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係含有1-2個選自O、N或$S(O)_2$之環雜原子或雜基團的4員至6員單環雜環基，其未經取代或經1-2個選自C_{1-3}烷基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係

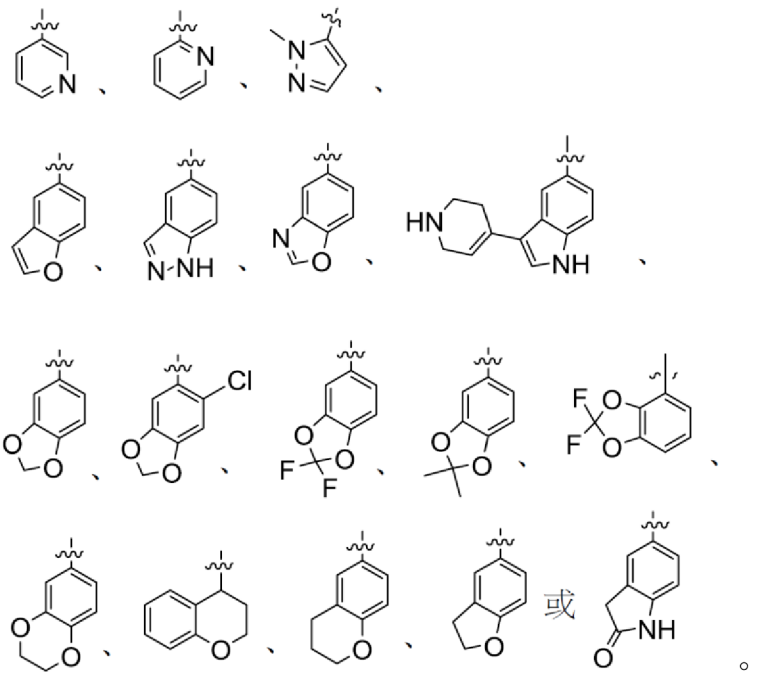


【0077】 在一個實施方式中，R^4係苯基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{2-6}炔基、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。在一個實施方式中，R^4係

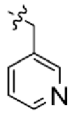


其中各L獨立地選自鹵素、CN、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C(O)NHC_{1-6}烷基或C(O)NH(C_{1-6}烷基)$_2$，且n係0、1、2或3。在一個實施方式中，各L獨立地選自F、Cl、CN、C_{1-3}烷氧基、-C(O)N(CH_3)$_2$，且x係0、1、2或3。

【0078】 在一個實施方式中，R^4係含有1-2個選自O、N、S、S(=O)、S(=O)$_2$或C(=O)之環雜原子或雜基團的5員至10員單環或雙環雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基或C_{4-6}環烯基。在一個實施方式中，R^4係含有1-2個選自N或O之環雜原子的5員或6員單環雜芳基，其未經取代或經1-3個選自鹵素或CH_3之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係

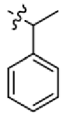


【0079】 在一個實施方式中，R^4係-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係



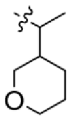
。

【0080】 在一個實施方式中，R^4係-C_{1-6}烷基-苯基，其未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係-CH_2-苯基，其未經取代或經CH_3取代。在一個實施方式中，R^4係



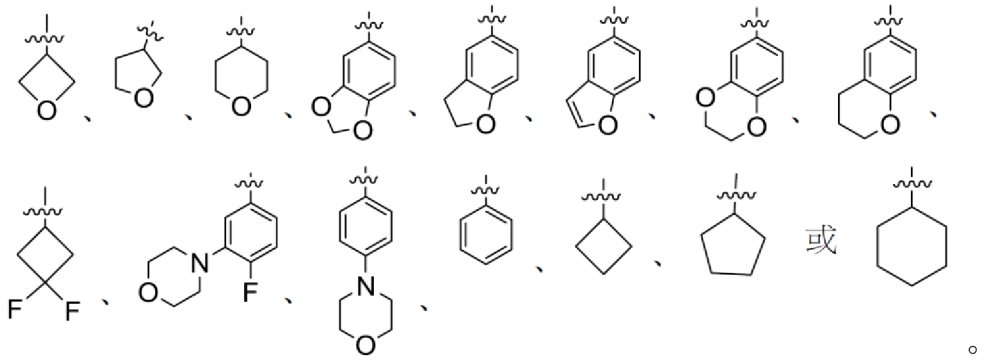
。

【0081】 在一個實施方式中，R^4係-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)，其未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷基之取代基取代。在一個實施方式中，R^4係

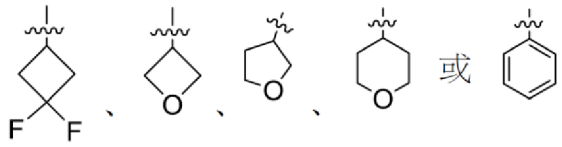


。

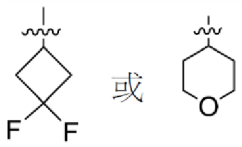
【0082】 在一個實施方式中，R^4係



【0083】 在一個實施方式中，R^4係



【0084】 在一個實施方式中，R^4係



【0085】 在一個實施方式中，提供式(**III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基或噻吩基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代；

n係1；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

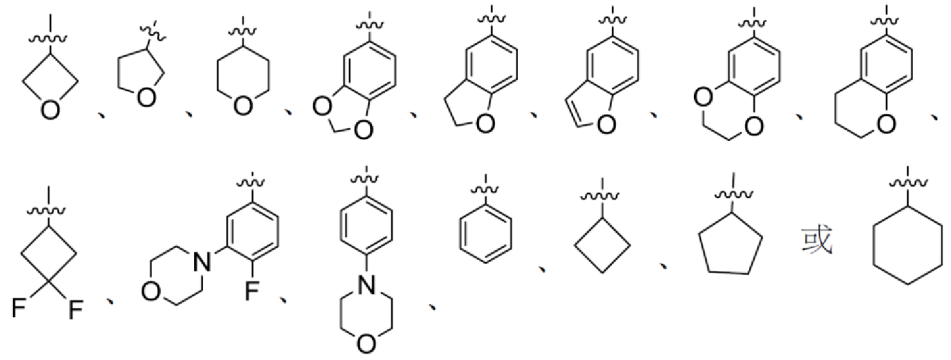
Y係N；

Z係N，

R^5係H、鹵素或C_{1-6}烷基；

R^6係H；以及

R^4係



其可未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷氧基之取代基取代。

【0086】 在一個實施方式中，提供式(**III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代；

n係1；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

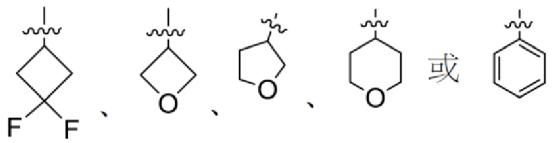
Y係N；

Z係N；

R^5係CH_3；

R^6係H；以及

R^4係



其可未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷氧基之取代基取代。

【0087】 在一個實施方式中，提供式(**III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CH_2OH或CH_2NH_2；

n係1；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

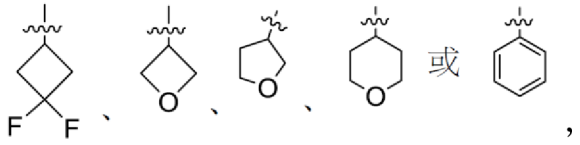
Y係N；

Z係N，

R^5係CH_3；

R^6係H；以及

R^4係



，

其可未經取代或經1-3個選自鹵素或C_{1-6}烷氧基之取代基取代。

【0088】 在一個實施方式中，式(**III**)之化合物或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基，其經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自F、Cl、CH_2OH或CH_2NH_2，且至少一個鄰位經取代；

n係1；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

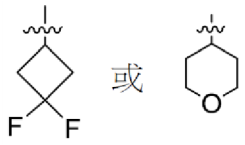
Y係N；

Z係N，

R^5係CH_3；

R^6係H；以及

R^4係



。

【0089】 在一個實施方式中，提供式(**III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^1係苯基，其經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自F、Cl、CH_2OH或CH_2NH_2，且至少一個鄰位經CH_2OH或CH_2NH_2取代；

n係1；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

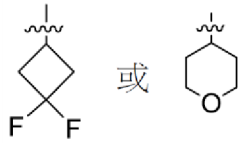
Y係N；

Z係N，

R^5係CH_3；

R^6係H；以及

R^4係



。

【0090】 在一個實施方式中，本文之揭示內容之化合物係選自以下之一：(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙

基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呻-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(□克唍-6-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味啉基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-

4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(N-味啉基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-氟-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(2-(((1H-吡咯-2-基)甲基)胺基)-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-(四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-(甲基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧

啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-((2-羥基乙基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；以及

N-(3-氯-5-氟-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺，

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。

【0091】 在某些實施方式中，該化合物係(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽。

【0092】 在某些實施方式中，該化合物係S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽。

【0093】 化合物S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽在本文中有時稱為「(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺(S)-2-羥基-2-苯基乙酸鹽」。

【0094】 化合物S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽在本文中有時稱為「(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽」。

【0095】 在一個實施方式中，先前實施方式中之每一個中所定義的式(I)化合物係實質上純的立體異構物。

【0096】 式(**I-III**)之化合物侷限於化學上可行且穩定的化合物。因此，只有在此類化合物產生穩定或化學上可行之化合物時，上述化合物中取代基或變

數之組合才為容許的。穩定化合物或化學上可行之化合物係當在無水分或其他化學反應性條件存在下，在40℃或更低之溫度下保持至少一週時，化學結構實質上不改變的化合物。

【0097】 除非另外規定或上下文不一致，否則單獨或呈組合形式的式(**I-III**)之化合物及其每一物種在切實可行之情況下，亦以其對應鹽、前藥、溶劑合物、水合物、外消旋形式、鏡像異構物、非鏡像異構物、代謝物及混合物形式提供。

【0098】 代表性「醫藥學上可接受之鹽」包括但不限於可溶於水及不可溶於水的鹽。在一個實施方式中，該鹽具有鹼。該鹽可具有鹼，其選自例如鹼金屬鹽鹼，諸如鈉、鋰或鉀鹽鹼；及有機鹼，諸如銨、單甲基銨、二甲基銨及三甲基銨、單乙基銨、二乙基銨及三乙基銨、單丙基銨、二丙基銨及三丙基銨、乙基二甲基銨、苯甲基二甲基銨、環己基銨、苯甲基銨、二苯甲基銨、哌啶鹽、味啉鹽、吡咯啶鹽、哌咁鹽、1-甲基哌啶鹽、4-乙基味啉鹽、1-異丙基吡咯啶鹽、1,4-二甲基哌咁鹽、1-正丁基哌啶鹽、2-甲基哌啶鹽、1-乙基-2-甲基哌啶鹽、單乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇銨、乙基二乙醇銨、正丁基單乙醇銨、參(羥基甲基)甲基銨、苯基單乙醇銨鹼等。在另一個實施方式中，該鹽具有酸。該鹽可具有例如選自以下之酸：乙酸、丙酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、丙二酸、扁桃酸、蘋果酸、鄰苯二甲酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲烷磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、三氟乙酸、樟腦磺酸等。視情況，本文之揭示內容之組成物可含有本文之揭示內容之化合物的醫藥學上可接受之鹽及自由鹼形式。在一個實施方式中，本文之揭示內容之化合物的醫藥學上可接受之鹽係苯磺酸鹽及苦杏仁酸鹽。在另一個實施方式中，本文之揭示內容之化合物的醫藥學上可接受之鹽係(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽及S)-N-(2-胺基-1-

(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽。

【0099】 可使用式(**I-III**)之化合物之前藥，利用熟習此項技術者已知之各種方法來調節藥物動力學特性。參見例如Jarkko Rautio等人, *Nature Reviews Drug Discovery*, 7:255-270 (2008)，其以引用的方式併入本文中。在藥物含有胺部分之情況下，諸如當R^2係CH_2NH_2時，多種前藥方法已在A.L.Simplício, *Molecules*, 13:519-547(2008)中評述，其以引用的方式併入本文中。更確切地說，胺基甲酸(烷氧基羰氧基)烷基酯、胺基甲酸(醯氧基)烷基酯及胺基甲酸(側氧基二氧呃基)烷基酯已在以下中報導為針對胺之有效前藥策略：Zhong Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:2909-2912 (1997)；J. Alexander, *J. Med. Chem.*, 34:78-81 (1991)；J. Alexander, *J. Med. Chem.*, 31:318-322 (1988)；及J. Alexander, *J. Med. Chem.*, 39:480-486 (1996)，該等文獻皆以引用的方式併入本文中。在一個實施方式中，前藥係式(**I-III**)之醯胺。在一個實施方式中，當R^2係CH_2NH_2時，醯胺係～C(O)(C_{1-6}烷基)，其中C_{1-6}烷基可視情況經取代。在另一個實施方式中，前藥係式(**I-III**)之酯。在一個實施方式中，當R^2係CH_2OH時，其酯係～C(O)(C_{1-6}烷基)，其中C_{1-6}烷基可視情況經取代。

【0100】 在另一個實施方式中，本文之揭示內容之化合物可為溶劑合物。如本文所使用，「溶劑合物」不會明顯改變化合物之生理活性或毒性，並因此可用作本文之揭示內容之非溶劑合物化合物的藥理學等效物。如本文所使用，術語「溶劑合物」係本文之揭示內容之化合物與溶劑分子之組合、物理性締合及/或溶合。此物理性締合涉及不同程度之離子及共價鍵結，包括氫鍵結。在某些情況下，溶劑合物可經分離，諸如當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。因此，「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物兩者。水合物係溶劑合物之一種特殊形式，其包括呈結晶水形式的以確定比率組合之水。

【0101】 本文所描述之化合物可以含有不對稱中心且因此可以鏡像異構物之形式存在。當根據本文之揭示內容之化合物具有兩個或多於兩個不對稱中心時，其可以非鏡像異構物之形式存在。當連至手性中心之鍵在本文之揭示內容之式中描繪為直線時，應理解，包含(R)及(S)構型，且因此包含兩種鏡像異構物及其混合物。除非具體指示特定立體化學，否則本文之揭示內容包括所有此類可能的立體異構物。此項技術中熟知如何製備實質上純的立體異構物，諸如藉由拆分外消旋形式或藉由自光活性起始物質合成來製備。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物係實質上純的立體異構物。「實質上純的立體異構物」係指相對於在其他方面結構相同之其他立體異構物至少95%純的立體異構物形式。

【0102】 以下定義與本文所描述之化合物結合使用。一般而言，給定基團中存在的碳原子之數目表示為「C_{x-y}」，其中x及y分別為下限及上限。如本文定義中所使用之碳數目係指碳主鏈及碳分支，但不包括取代基之碳原子，諸如烷氧基取代基及類似基團之碳原子。除非另外指明，否則未在本文中明確定義之取代基之命名係藉由自左向右，先命名官能基之末端部分，隨後朝向連接點命名相鄰官能基來確定。如本文所使用，「視情況經取代」意思指，在指定原子，諸如在碳或氮原子上之至少一個氫原子視情況經其他取代基置換，條件是不超過該指定原子之正常價態，且取代產生穩定化合物。當在一個原子或基團上存在多於一個取代基時，所選取代基彼此獨立（亦即，相同或不同）。

【0103】 「烷基」係指一種烴鏈，其可為直鏈或分支鏈烷基。在一個實施方式中，「C_{1-7}烷基」意思指含有1至7個（包括端點）碳原子之烷基。在另一個實施方式中，「C_{1-6}烷基」意思指含有1至6個（包括端點）碳原子之烷基。在又另一個實施方式中，「C_{1-4}烷基」意思指含有1至4個（包括端點）碳原子之烷基。作為烴鏈之烷基的實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基及庚基，其中涵蓋此等實例之所有異構物。

【0104】 「經取代烷基」係指經包括但不限於以下之基團取代的如上文所定義之烷基：一或多個F、一個或兩個Cl、一個或兩個OH、一個胺基、一個(C_{1-6}烷基)胺基（亦即，C_{1-6}烷基-NH-）、一個(二-C_{1-6}烷基)胺基（亦即，(烷基)$_2$N-）、一個或兩個C_{1-6}烷氧基、一個-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、一個-C(O)-NH_2基團、一個-C(O)-NH-(C_{1-6}烷基)基團、一個-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$基團或一個氰基、或此等取代基之任何組合。「經取代」意思指，烷基之一或多個氫原子經如上文所列之取代基置換。

【0105】 「羥基烷基」係指-(烷基)OH，其中該烷基視情況經取代且如以上所定義。羥基烷基之OH部分可結合至任何碳原子，例如烴烷基鏈之內部碳原子或末端碳原子中之任一個。羥基烷基之實例包括但不限於-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH(OH)CH_3$、-$CH(OH)CH_2CH_3$、-$C(OH)(CH_3)_2$、-(2-羥基)-環戊基、(3-羥基)-環丁基及類似基團。

【0106】 「C_{3-10}環烷基」係指一種飽和環烷基，其可為具有3至10個碳原子之單環、雙環、多環或稠合/橋接環系統。例示性環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及類似基團。典型的橋接環烷基包括但不限於金剛烷基、降金剛烷基、雙環[1.1.0]丁基、降冰片烷基（雙環[2.2.1]庚基）及類似基團。C_{3-10}環烷基可未經取代或經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於羥基、鹵素或C_{1-6}烷基。

【0107】 「C_{4-10}環烯基」係指一種具有4至10個碳原子之不飽和或部分飽和的非芳族環烷基，其可為單環、雙環、多環或稠合/橋接環系統。例示性環烷基包括但不限於環丁烯、環戊烯、環己烯、環己-1,4-二烯及類似基團。

【0108】 「C_{2-6}烯基」係指具有二至六個碳原子且含有至少一個雙鍵之直鏈單價烴基或分支鏈單價烴基。例示性環烯基包括但不限於乙烯基、丙烯基及類似基團。

【0109】 「C_{2-6}炔基」係指具有二至六個碳原子且含有至少一個參鍵之直鏈單價烴基或分支鏈單價烴基。例示性環烷基包括但不限於乙炔基、丙炔基及類似基團。

【0110】 「烷氧基」係指(烷基)O，其中該烷基視情況經取代且如以上所定義。烷氧基之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。烷氧基之烷基可如上文所定義未經取代或經取代。

【0111】 「芳基」係指含有碳原子之單環、雙環或多環芳族烴基。在一個實施方式中，芳基含有6-12個碳原子。在一個實施方式中，芳基係苯基。在另一個實施方式中，芳基係芳族或部分芳族的雙環基團。在另一個實施方式中，芳基係萘基（諸如α-萘基或β-萘基）、1,2,3,4-四氫萘基或二氫茚基。芳基可未經取代或經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於鹵素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，芳基可經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基、或羥基C_{1-6}烷基，其中該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0112】 「經取代苯基」係指經一或多個基團取代之苯基，該一或多個基團包括但不限於鹵素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，苯基可經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於鹵素、CN、C_{2-6}炔基、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，其中該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0113】 「鹵素」係指F、Cl、Br或I。

【0114】 「雜芳基」係指具有一至三個選自O、N、S、S(=O)、S(=O)$_2$或C(=O)之雜原子或雜基團的單環、雙環或多環芳族或部分芳族的環系統。「部分芳族的」係指至少一個但非所有環為芳族基團之多環稠合環基團，諸如苯并二氧呃基。在一個實施方式中，雜芳基係5員至10員環系統。在另一個實施方式中，雜芳基係5員至6員環系統。例示性雜芳環基團包括但不限於呋喃基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、三唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吡基、吡吡基、吡唑基、吡咯基、四唑基、咪唑并噻唑基、噁二唑基、吲啶基、吲哚啉基、吲唑基、□克啶基、側氧基吲哚啉基、吲哚基、側氧基吲哚基、喹啉基、3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基、喹喏啉基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]異噁唑

基、苯并[d]噻唑基、苯并[d][1,3]二氧呃基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑基、2H-吲唑基、1H-吲唑基、喹喏啉-2-基、1H-苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、二氫苯并[b][1,4]二噁呻基、(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)、4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡呻基、5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡呻-7(8H)-基)、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡呻基、六氫吡咯并[1,2-a]吡呻-2(1H)-基、5,6-二氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡呻基、吡唑并[1,5a]吡啶基及類似基團。

【0115】 「經取代雜芳基」係指經一或多個基團取代的如上文所定義之雜芳基，該一或多個基團包括但不限於鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，雜芳基可經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，雜芳基可經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，其中該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。

【0116】 「雜環」或「雜環基」係指具有一至三個選自O、N、S、S(=O)、S(=O)$_2$或C(=O)之雜原子或雜基團的單環、雙環或多環飽和環系統。單環雜環可

為4員至10員環，而雙環雜環包括具有5至10個環原子的兩個稠合或橋接4員至6員環。例示性雜環基包括但不限於氮雜環丁烷基、氮雜環庚烷基、氧呾基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基（硫喃基）、哌啶基、哌咔基、四氫哌喃基、四氫-2H-哌喃基、味啉基、硫代味啉基、二噁perazinyl基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷、2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷及類似基團。

【0117】 「經取代雜環」或「經取代雜環基」係指經一或多個基團取代之雜環或雜環基，該一或多個基團包括但不限於鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-雜環基、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，其中該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、C-(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基。在一個實施方式中，雜環基可經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基。在一個實施方式中，雜環基可經一或多個基團取代，該一或多個基團包括但不限於羥基、鹵素或C_{1-6}烷基。

【0118】 字語「包含（comprise/comprises/comprising）」應解釋為包容性的而非排他性的。字語「由.....組成（consist/consisting）」及其變型應解釋為排他性的，而非包容性的。

【0119】 如本文所使用，除非另外說明，否則術語「約」意謂相對於指定參考值之10%變化。

【0120】 術語「患者」或「個體」在本文中可互換使用且意謂哺乳動物，例如人類或獸醫學患者或個體，例如小鼠、大鼠、豚鼠、犬、貓、馬、牛、豬，或非人類靈長類動物，諸如猴、黑猩猩、狒狒或大猩猩。

【0121】 術語「治療（treating/treatment）」意圖涵蓋向個體投予本文之揭

示內容之化合物或組成物以達到改善疾病或病症之一或多種症狀的目的，包括姑息性護理。「治療有效量」係指實現治療的活性化合物之最少量。舉例而言，治療有效量的本文之揭示內容之化合物當用於治療病況時係實質上停止、減慢或逆轉該病況或任何伴隨症狀之進展的量。舉例而言，治療有效量的本文之揭示內容之化合物當用於治療癌症時係可減慢癌症進展、減少流體（例如血液、末梢細胞或淋巴液）中癌細胞之數目、減小腫瘤大小、抑制轉移、抑制腫瘤生長及/或改善癌症之一或多種症狀的量。對於癌症治療，功效可例如藉由評定腫瘤大小及數目、疾病進展時間及/或測定反應率來量測。如本文所使用，「病況」可包括疾病或病症。

【0122】 本文之揭示內容亦提供組成物，其包含式**(I)-(III)**之化合物、或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。此類組成物可包含醫藥學上可接受之載劑，視情況包含其他醫藥學上之惰性或無活性成分。在另一個實施方式中，式**(I-III)**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物係存在於單一組成物中。在另一個實施方式中，式**(I-III)**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物係與如下所述之一或多種其他治療劑組合。用於或意圖用於治療個體的本文之揭示內容之組成物亦可視為及稱為「調配物」或「醫藥組成物」。

【0123】 本文之揭示內容之組成物包含有效治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制Erk 1/2治療之病況之量的至少一種或多種式**(I-III)**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。實現治療作用的式**(I-III)**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的劑量將取決於多種因素，諸如患者之年齡、體重及性別，以及遞送途徑。另外，經考慮，式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物之治療及劑量可以單位劑型投予且熟習此項

技術者將相應地調整單位劑型以反映所希望之相對活性水準。所用特定劑量（及單位時間應投予的此類劑量之次數）之決定係由普通熟練醫師酌情決定，且可藉由根據具體情況調定劑量而變化以產生所希望之治療作用。在一個實施方式中，治療有效量係每公斤體重約0.01 mg至10 mg。在另一個實施方式中，該治療有效量等於或小於約5 g/kg、約500 mg/kg、約400 mg/kg、約300 mg/kg、約200 mg/kg、約100 mg/kg、約50 mg/kg、約25 mg/kg、約10 mg/kg、約1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.25 mg/kg、約0.1 mg/kg、約100 μg/kg、約75 μg/kg、約50 μg/kg、約25 μg/kg、約10 μg/kg或約1 μg/kg。式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的治療有效量可由主治醫師決定且可以取決於所治療之病況、投予之化合物、遞送途徑、患者之年齡、體重、患者症狀之嚴重程度及患者之反應模式。

【0124】 在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的治療有效量可為約80 mg至約350 mg。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的治療有效量可為約120 mg至約250 mg。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的治療有效量可為約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約280 mg、約290 mg、約300 mg、約310 mg、約320 mg、約330 mg、約340 mg或約350 mg。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的治療有效量可為約80 mg、約120 mg、約180 mg、約250 mg或約350 mg。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物

的治療有效量可為約120 mg、約180 mg或約250 mg。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的治療有效量可為約250 mg。

【0125】 本文所描述的治療有效量係指在給定時間段內投予之總量；亦即，若投予多於一次式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，則治療有效量對應於在該給定時間段內投予之總量。

【0126】 在一個實施方式中，一或多次劑量之治療有效量可高於一或多次後續劑量之治療有效量。在另一個實施方式中，一或多次劑量之治療有效量可低於一或多次後續劑量之治療有效量。在一個實施方式中，治療有效量可包含一或多次劑量的250 mg及一或多次後續劑量的180 mg、120 mg或其組合。在一個實施方式中，治療有效量可包含一或多次劑量之180 mg及一或多次後續劑量之120 mg。在一個實施方式中，治療有效量可包含一或多次劑量之120 mg及一或多次後續劑量之180 mg、250 mg或其組合。在一個實施方式中，治療有效量可包含一或多次劑量之180 mg及一或多次後續劑量之250 mg。

【0127】 含有式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的醫藥組成物可單獨調配或與一或多種醫藥載劑一起調配以便投予。醫藥載劑之量係由式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的溶解度及化學性質、所選投予途徑及標準藥理學實踐決定。醫藥載劑可為固體或液體且可併入固體及液體載劑。多種適合的液體載劑係已知的且可由熟習此項技術者容易地選擇。該等載劑可包括例如DMSO、生理食鹽水、緩衝生理食鹽水、羥丙基環糊精及其混合物。類似地，多種固體載劑及賦形劑係熟習此項技術者已知的。式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物可考慮選擇使用其之具體病況，藉由任何適合途徑投予。式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前

藥、溶劑合物、水合物或立體異構物可例如經口、藉由注射、吸入（包括經口、鼻內及氣管內吸入）、經眼、經皮、血管內、皮下、肌肉內、舌下、顱內、硬膜外、經直腸及經陰道等遞送。

【0128】 儘管式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物可單獨投予，但其亦可在一或多種生理學上相容之醫藥載劑存在下投予。載劑可呈乾燥或液體形式且必須為醫藥學上可接受的。液體醫藥組成物典型地為無菌溶液或懸浮液。當液體載劑用於非經腸投予時，其合意地為無菌液體。液體載劑典型地用於製備溶液、懸浮液、乳液、糖漿及酏劑。在一個實施方式中，將式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物溶解於液體載劑中。在另一個實施方式中，將式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物懸浮於液體載劑中。熟習調配技術者將能夠根據投予途徑選擇適合的液體載劑。

【0129】 式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物可替代地在固體載劑中調配。在一個實施方式中，組成物可壓實成單位劑型，亦即，錠劑或囊片。在另一個實施方式中，組成物可添加至單位劑型中，亦即，膠囊中。在另一個實施方式中，組成物可調配成以粉末形式投予。固體載劑可執行多種功能，亦即，可執行下文所描述之賦形劑中之兩種或多於兩種的功能。舉例而言，固體載劑亦可充當調味劑、潤滑劑、增溶劑、懸浮劑、填充劑、助流劑、壓縮助劑、黏合劑、崩解劑或囊封材料。

【0130】 組成物亦可細分成含有適量的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。舉例而言，單位劑量可為包裝之組成物，例如封裝之散劑、小瓶、安瓿、預填充注射器或含液體之藥囊。

【0131】 可與一或多種式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物組合的賦形劑之實例包括但不限於佐劑、抗氧化

劑、黏合劑、緩衝劑、包衣、著色劑、壓縮助劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、潤膚劑、囊封材料、填充劑、調味劑、助流劑、造粒劑、潤滑劑、金屬螯合劑、滲透調節劑、pH調節劑、防腐劑、增溶劑、吸附劑、穩定劑、甜味劑、界面活性劑、懸浮劑、糖漿、增稠劑或黏度調節劑。參見例如「Handbook of Pharmaceutical Excipients」, 第5版, 編者: Rowe, Sheskey及Owen, APhA Publications (Washington, DC), 2005年12月14日中所描述之賦形劑，該文獻以引用的方式併入本文中。

【0132】 在一個實施方式中，本文之揭示內容之組成物可以吸入劑形式使用。對於此投予途徑，組成物可使用式(**I-III**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物及媒劑製備為流體單位劑量形式，以便藉由霧化噴霧泵或藉由吹入乾燥散劑遞送。

【0133】 在另一個實施方式中，組成物可以氣霧劑形式，亦即，經口或鼻內使用。對於此投予途徑，組成物係與氣態或液化推進劑，例如二氯二氟甲烷、二氧化碳、氮氣、丙烷及類似物一起調配用於加壓氣霧劑容器中。亦提供以一或多次致動遞送定量劑量。

【0134】 在另一個具體施例中，組成物可藉由持續遞送裝置投予。如本文所使用，「持續遞送」係指以延遲或以其他方式控制性遞送式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。熟習此項技術者已知適合的持續遞送調配物或裝置。為用於此類持續遞送裝置中，式(**I-III**)之化合物可如本文所描述進行調配。

【0135】 在一個實施方式中，本文之揭示內容之組成物係包含至少一種式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、及醫藥學上可接受之載劑的錠劑劑型。

【0136】 在一個實施方式中，本文之揭示內容之組成物係包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、及醫藥學上

可接受之載劑的錠劑劑型。在一個實施方式中，錠劑包括含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、羥丙基纖維素、交聯聚維酮（crospovidone）及微晶纖維素之顆粒。在一個實施方式中，該等顆粒係經由乾式製粒製備。在一個實施方式中，該等顆粒經研磨，與顆粒外賦形劑，例如硬脂酸鎂混合，並壓縮成錠劑。在一個實施方式中，錠劑用OPADRY® II White包覆。在一個實施方式中，組成物係包含式(I)化合物之苦杏仁酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的錠劑劑型。在一個實施方式中，組成物係包含式(I)化合物之苯磺酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的錠劑劑型。

【0137】 在一個實施方式中，組成物係包含式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、及醫藥學上可接受之載劑的錠劑劑型。在一個實施方式中，錠劑包括含式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、羥丙基纖維素、交聯聚維酮及微晶纖維素之顆粒。在一個實施方式中，該等顆粒係經由乾式製粒製備。在一個實施方式中，該等顆粒經研磨，與顆粒外賦形劑，例如硬脂酸鎂混合，並壓縮成錠劑。在一個實施方式中，錠劑用OPADRY® II White包覆。在一個實施方式中，組成物係包含式(II)化合物之苦杏仁酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的錠劑劑型。在一個實施方式中，組成物係包含式(II)化合物之苯磺酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的錠劑劑型。

【0138】 在一個實施方式中，組成物係包含式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、及醫藥學上可接受之載劑的錠劑劑型。在一個實施方式中，錠劑包括含式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、羥丙基纖維素、交聯聚維酮及微晶纖維素之顆粒。在一個實施方式中，該等顆粒係經由乾式製粒製備。在一個實施方式中，該等顆粒經研磨，與顆粒外賦形劑，例如硬脂酸鎂混合，並壓縮成錠劑。

在一個實施方式中，錠劑用OPADRY® II White包覆。在一個實施方式中，組成物係包含式(III)化合物之苦杏仁酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的錠劑劑型。在一個實施方式中，組成物係包含式(III)化合物之苯磺酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的錠劑劑型。

【0139】 在一個實施方式中，本文之揭示內容之組成物包含至少一種選自由以下組成之群的化合物：

(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呻-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(□克唍-6-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味啉基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(N-味啉基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-氟-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(2-(((1H-吡咯-2-基)甲基)胺基)-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-(四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-(甲基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-((2-羥基乙基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；以及

N-(3-氯-5-氟-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺、

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，及醫藥學上可接受之載劑。舉例而言，本文之揭示內容之組成物包含S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽或S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽，及醫藥學上可接受之載劑。在另一個實施方式中，本文之揭示內容之組成物包含S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽或S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽，及醫藥學上可接受之載劑，且進一步包含醫藥學上可接受之成分及額外治療劑。

【0140】 在一個實施方式中，本文之揭示內容之組成物係包含(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-

1H-咪唑-4-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽、及醫藥學上可接受之賦形劑的錠劑劑型。在一個實施方式中，錠劑包括含(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽、羥丙基纖維素、交聯聚維酮及微晶纖維素之顆粒。在一個實施方式中，該等顆粒係經由乾式製粒製備。在一個實施方式中，該等顆粒經研磨，與顆粒外賦形劑，例如硬脂酸鎂混合，並壓縮成錠劑。在一個實施方式中，錠劑用OPADRY® II White包覆。

【0141】 在一個實施方式中，組成物係包含(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的錠劑劑型。在一個實施方式中，錠劑包括含(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽、羥丙基纖維素、交聯聚維酮及微晶纖維素之顆粒。在一個實施方式中，該等顆粒係經由乾式製粒製備。在一個實施方式中，該等顆粒經研磨，與顆粒外賦形劑，例如硬脂酸鎂混合，並壓縮成錠劑。在一個實施方式中，錠劑用OPADRY® II White包覆。

【0142】 在一個實施方式中，組成物係包含(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽及醫藥學上可接受之賦形劑之錠劑劑型。在一個實施方式中，錠劑包括含(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽、羥丙基纖維素、交聯聚維酮及微晶纖維素之顆粒。在一個實施方式中，該等顆粒係經由乾式製粒製備。在一個實施方式中，該等顆粒經研磨，與顆粒外賦形劑，例如硬脂酸鎂混合，並壓縮成錠劑。在一個實施方式中，錠劑用OPADRY® II White包覆。

【0143】 除上文所描述的用於本文之揭示內容之組成物中之組分外，本文

所描述之組成物及套組亦可含有一或多種除式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物外的藥劑或治療劑。在一個實施方式中，本文所描述之組成物及套組可含有一或多種用於治療癌症，包括例如以腫瘤為特徵之癌症，包括固態腫瘤及「液態」或非固態腫瘤（例如淋巴瘤）的額外藥劑或治療劑。在一個實施方式中，該額外藥劑係化學治療劑。化學治療劑之實例包括「Physician's Desk Reference」，第64版, Thomson Reuters, 2010中所述之化學治療劑，該文獻以引用的方式併入本文中。該等額外藥劑或治療劑之治療有效量係熟習此項技術者熟知的且例如，確定欲遞送之其他藥劑之量剛好在主治醫師之一般技能範圍內。

【0144】 式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物立體異構物及/或額外藥劑或治療劑可調配成單一組成物且以單一組成物投予。然而，本文之揭示內容不限於此。在其他實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物可以與其他式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、及/或與呈所希望形式之其他治療劑（包括化學治療劑）不同的一或多種組成物投予。

【0145】 本文亦提供包含如本文所描述的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，或式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物之組成物的套組或包裝。該等套組可經組織及/或可包含指示欲在每一所希望時間獲取的單一組成物或組成物組合說明書。

【0146】 在某些實施方式中，該套組包括含調配用於所希望之遞送途徑的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物的包裝或容器。在某些實施方式中，該套組包含有關給藥之說

明書且視情況包含關於任何活性劑之插頁。在其他實施方式中，該套組可進一步包含有關監測式(**I-III**)之化合物之循環量的說明書及視情況存在的用於執行此類分析之材料，包括例如試劑、孔盤、容器、標記或標籤及類似物。該等套組易於以適於治療所希望之適應症的方式包裝。舉例而言，套組亦可包含噴霧泵或其他遞送裝置之使用說明書。熟習此項技術者考慮所希望之適應症及遞送途徑，將對構成該等套組之其他適合組分顯而易見。

【0147】 本文所描述的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物水合物水合物或立體異構物、或其組成物可調配為單次劑量且以單次劑量投予或用於連續或定期不連續投予。對於連續投予，本文之揭示內容之給藥攝生法、治療方法、包裝或套組可包括呈各劑量單元（例如溶液、洗劑、錠劑、丸劑或以上描述或用於藥物遞送中之其他單元）形式的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，及視情況存在的有關每天一次、每週一次、每週兩次、每兩週一次或每月一次、或在另一預定時間長度內或根據規定投予劑量的說明書。當根據本發明治療方法或給藥攝生法，打算以不連續方式定期遞送式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物時，包含式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的包裝或套組可包括安慰劑，以在不遞送式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物之時間段期間投予個體。當希望隨時間改變本發明組成物、本發明組成物之組分的濃度、或式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物與構成本發明組成物之其他試劑的相對比率時，包裝或套組可以含有一系列劑量單元，該等劑量單元當根據本文之揭示內容之治療方法或給藥攝生法投予時提供所希望的變化。

【0148】 此項技術中已知用於施配醫藥劑以供定期，包括定期口服使用的

多種包裝或套組。在一個實施方式中，包裝具有關於各時間段之指示。在另一個實施方式中，包裝係標記之泡殼包裝、撥盤式施配器包裝或瓶子。

【0149】 套組之包裝構件可設計成例如以吸入器、注射器、移液管、滴眼管或其他此類設備投予醫藥劑，式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物可自該構件施加或遞送至個體身體之患病區域（諸如肺）、注射至個體中、或甚至在投予個體之前或同時施加至該套組之其他組分並與該等組分混合，此全部根據本文之揭示內容之治療方法或給藥攝生法決定。

【0150】 構成本文之揭示內容之套組的式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物可以乾燥或凍乾形式提供。當本文之揭示內容之化合物或組成物係以乾燥或凍乾形式提供時，復原一般係藉由添加適合溶劑，諸如水或生理食鹽水實現。設想溶劑可提供於本文之揭示內容之套組中或另一包裝中。

【0151】 本文之揭示內容之套組可包括用於以緊密封閉方式容納小瓶或其他容器以供商業銷售之構件，諸如保持所希望小瓶或其他容器的射出模製或吹塑模製塑膠容器。不管包裝或容器之數目或類型如何且如上文所論述，套組亦可包括或包裝成具有用於幫助式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物注射/投予或置放於個體之體內的獨立儀器。此類儀器可為吸入器、注射器、移液管、鑷子、量匙、滴眼管或任何此類適合的遞送構件。

【0152】 在一個實施方式中，本文之揭示內容之套組可視情況含有關於向患有以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制Erk 1/2治療之病況的個體投予式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物的說明書。在另一個實施方式中，本文之揭示內容之

套組可視情況含有關於向患有以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制Erk 1/2治療之病況的個體投予式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物的說明書。

【0153】 在另一個實施方式中，提供一種套組且其在含有第二劑量單元中的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物，以及在第三劑量單元中的以上描述之一或多種載劑或賦形劑。套組可視情況含有關於向患有以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵之疾病或病況、或可藉由抑制Erk 1/2治療之疾病或病況的個體投予藥劑及式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物的說明書。

【0154】 本文所描述之化合物可用於調控與RAS/RAF/MEK/ERK路徑相關或可藉由抑制Erk 1/2治療之病況。在一個實施方式中，此類病況與異常細胞增殖相關。術語「異常細胞增殖」係指天然存在於哺乳動物體內之細胞的失控生長。在一個實施方式中，以異常細胞增殖為特徵之病況係癌症，包括但不限於前列腺、頭部、頸部、眼睛、口部、咽喉、食道、支氣管、喉、咽、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸、乳房、卵巢、陰道、睾丸、皮膚、甲狀腺、血液、淋巴結、腎、肝臟、腸、胰臟、腦、中樞神經系統、腎上腺、皮膚之癌症或白血病或淋巴瘤。在一個實施方式中，以異常細胞增殖為特徵之病況係黑素瘤皮膚癌、或肺癌、大腸癌、乳癌或前列腺癌。在另一個實施方式中，異常細胞增殖與固態腫瘤或血液癌症相關。

【0155】 如本文所使用，術語「調控」或其變化形式係指式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物調節生物路徑之一或多種組分的能力。在一個實施方式中，「調控」係指抑制ERK1/2活性。在又另一實施方式中，調控包括抑制RAS/RAF/MEK/ERK路徑。

【0156】 式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物之活性係在多種試管內及活體內分析中確定。舉例而言，經展示，本文之揭示內容之化合物在使用均相時差式螢光（HTRF）技術之生物化學分析中引起ERK1及ERK2酶活性之抑制；代表性數據提供於表3中。另外，亦發現本文之揭示內容之化合物在基於細胞之機制分析中具有活性；亦即，藉由酶聯結免疫吸附分析（ELISA）法展示，本文之揭示內容之化合物抑制RSK1(S380)（ERK1/2之下游蛋白質目標）之磷酸化。代表性數據提供於表3中。式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的功能效用如藉由其在試管內腫瘤細胞增殖分析中於RAS/BRAF/MEK/ERK路徑中具有突變之一組腫瘤細胞系中的活性展示；代表性數據亦提供於表3中。式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物展現ERK1/2抑制活性，且因此可用於抑制RAS/RAF/MEK/ERK路徑起作用之異常細胞生長。因此，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物有效治療與RAS/RAF/MEK/ERK失調之異常細胞生長作用相關之病況，諸如癌症。熟習此項技術者將認識到，在試管內腫瘤細胞增殖分析中之活性與在臨床環境中之抗腫瘤活性之間存在確定的聯繫。舉例而言，已藉由使用試管內腫瘤增殖分析展示多種醫藥劑，例如紫杉醇（Silvestrini, *Stem Cells*, 1993, 11(6):528-535）、克癌易（taxotere）（Bissery, *Anti Cancer Drugs*, 1995, 6(3):330）及拓樸異構酶抑制劑（Edelman, *Cancer Chemother.Pharmacol.*, 1996, 37(5): 385-39）的治療效用。

【0157】 在一個實施方式中，提供用於調控RAS/RAF/MEK/ERK路徑或用於抑制Erk 1/2之方法且其包含向有需要之個體投予治療有效量的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物。

【0158】 在另一個實施方式中，提供用於治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑引起之異常細胞生長為特徵之疾病或病況的方法且其包含向有需要之患者投予治療有效量的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物。

【0159】 在另一個實施方式中，提供用於治療可藉由抑制ERK1/2治療之疾病或病況的方法且其包含向有需要之患者投予治療有效量的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物。

【0160】 式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物的治療有效量可按規律的排程提供，亦即，按每天一次、每週一次、每週兩次、每兩週一次、每月一次、每月兩次或每年一次提供，或按不規律的排程以在12小時或24小時之時間段、數天、數週、數月等內變化的投予來提供。在一個實施方式中，規律的排程可意謂由實質上類似之時間間隔組成。在一個實施方式中，不規律的排程可意謂由不同的時間間隔組成。在一個實施方式中，待投予之治療有效量可能變化。在一個實施方式中，一或多次劑量，例如第一次劑量之治療有效量高於一或多次後續劑量之治療有效量。在另一個實施方式中，一或多次劑量，例如第一次劑量之治療有效量低於一或多次後續劑量之治療有效量。等效劑量可經各種時段投予，包括但不限於約每2小時、約每6小時、約每8小時、約每12小時、約每24小時、約每36小時、約每48小時、約每72小時、約每週、約每兩週、約每三週、約每月及約每兩個月。對應於完整療程的劑量之數目及頻率將典型地根據健康照護從業者之判斷而確定。本文所描述的治療有效量係指在給定時間段內投予之總量；亦即，若投予多於一種式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物，則治療有效量對應於在給定時間段內投予之總量。

【0161】 在一個實施方式中，可使用規律或不規律的給藥排程向有需要之個體投予式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物。規律的排程可由實質上類似之時間間隔組成且不規律的排程可由不同長度之時間間隔組成。在另一個實施方式中，式(I-III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物可按規律或不規律的排程約每週、約每兩週、約每三週、約每個月及約每兩個月投予個體。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物可按規律或不規律的排程約一週一次投予個體。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物可按規律的排程約一週一次投予個體。對應於完整療程的劑量之數目及頻率可根據健康照護從業者之判斷來確定。

【0162】 在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物可使用規律或不規律的排程以一週一次約80 mg、一週一次約120 mg、一週一次約180 mg、一週一次約250 mg、或一週一次約350 mg的量投予有需要之個體。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物可使用規律或不規律的排程以一週一次約120 mg、一週一次約180 mg或一週一次約250 mg的量投予有需要之個體。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物可使用規律或不規律的排程以一週一次約250 mg的量投予有需要之個體。在一個實施方式中，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物可使用不規律的排程以一週一次約250 mg的量投予有需要之個體

【0163】 治療有效量的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物、或其組成物，以及本文所揭示之給藥攝生法可在KRAS及BRAF模型，包括BRAF抑制劑及MEK抑制劑抗性PDX模型中提供改善的安全輪廓、pK輪廓、改善的皮疹輪廓（例如較少皮疹)及/或較長目標滯留時間以及廣泛活性(如例如圖1A-1U中所示）。

【0164】 經展示，當在人類腫瘤異種移植模型，諸如含有B-RAF V600E突變之A375人類黑素瘤異種移植模型、含有B-RAF V600E突變之HT-29人類大腸癌異種移植模型、含有KRAS突變之HCT116人類大腸癌異種移植模型、含有KRAS突變之A549人類肺癌異種移植模型及BxPC3人類胰臟癌異種移植模型中給予式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物時，該等化合物抑制活體內腫瘤生長。亦展示，當用化合物治療時，該等化合物在A375異種移植模型中抑制腫瘤中磷酸化RSK之水準；此指示本文之揭示內容之化合物在活體內有效抑制目標蛋白質ERK1/2。熟習此項技術者將認識到，在人類腫瘤異種移植模型中之活性與在臨床環境中之抗腫瘤活性之間存在確定的聯繫。

【0165】 具有特別有前景之效用的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物可藉由使用如本文所描述之分析來鑑別。舉例而言，發現在ERK1/2生物化學分析中展現小於100 nM之IC_{50}值且在磷酸化RSK1及細胞增殖分析中展現小於500 nM之IC_{50}值，以及在一或多個人類腫瘤異種移植模型中引起40%或更高腫瘤生長抑制作用的式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物將被鑑別為本文之揭示內容之特別有用的化合物。

【0166】 以下實施例35及實施例36亦指示，式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物當以較長時間間隔，諸如

以每週一次、每週兩次或每兩週一次給予時，可提供與每天一次給藥相當或更佳的臨床功效。參見圖1及表4。此等數據顯示，以較長時間間隔（亦即，每週一次、每週兩次或每兩週一次）給予實施例302之化合物提供與每天一次給藥相當的活性。

【0167】 式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物當每天一次或每週一次、每週兩次或每兩週一次給予時，在實施例39中所概述之臨床試驗中進一步觀察到其功效。在每天一次向癌症患者投予10 mg至80 mg劑量之S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽（實施例349）之後，在17名可評估患者中之5名中觀察到穩定疾病之最佳反應。當每週一次給予劑量在80 mg至350 mg範圍內的實施例349之化合物時，在4名患者中觀察到部分緩解的最佳反應，該等患者中有一名實現目標病變之完全消退。對於在30名可評估患者中有18例反應的總反應率，在另14名患者中觀察到穩定疾病之最佳反應。此等數據指示，實施例349之化合物當以比每天一次長的時間間隔（亦即，每週一次、每週兩次或每兩週一次）給予時，可提供與每天一次給藥相當或更佳的臨床功效。

【0168】 在一個實施方式中，治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制ERK1/2治療之病況的方法包含向有需要之個體投予包含治療有效量的如先前實施方式中之每一個中所定義的至少一種式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的組成物。在一個實施方式中，本文之揭示內容提供一種包含治療有效量的如先前實施方式中之每一個中所定義的至少一種式(**I-III**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的組成物，其用於治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制ERK1/2治療之病況，或此類組成物用於製造供治療以

RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制ERK1/2治療之病況用之醫藥品的用途。

【0169】 在另一個實施方式中，可藉由本發明方法或給藥攝生法治療之病況係前列腺、頭部、頸部、眼睛、口部、咽喉、食道、支氣管、喉、咽、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸、乳房、卵巢、陰道、睾丸、皮膚、甲狀腺、血液、淋巴結、腎、肝臟、腸、胰臟、腦、中樞神經系統、腎上腺、皮膚之癌症或白血病或淋巴瘤。

【0170】 在一個實施方式中，治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調為特徵或可藉由抑制ERK1/2治療之病況的方法包含向有需要之個體投予包含治療有效量的至少一種化合物之組成物，該至少一種化合物選自由以下組成之群：

(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呻-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(□克唍-6-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味啉基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(N-味啉基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-氟-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(2-(((1H-吡咯-2-基)甲基)胺基)-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-(四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-(甲基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-((2-羥基乙基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；以及

N-(3-氯-5-氟-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺、

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。舉例而言，治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調或可藉由抑制ERK1/2治療之病況的方法包含向有需要之個體投予本文之揭示內容之組成物，該組成物包含S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽或S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟-苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【0171】 在一個實施方式中，本文所揭示之組成物可用於治療以

RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調或可藉由抑制ERK1/2治療之病況。在一個實施方式中，本文之揭示內容提供此類組成物之用途，其係用於製造供治療以RAS/RAF/MEK/ERK路徑失調或可藉由抑制ERK1/2治療之病況用之醫藥品。

用於製備化合物之方法

【0172】 可用於製備式(**I-III**)化合物之方法闡述於以下實施例中且概括於以下流程中。熟習此項技術者應認識到，該等流程可適合於製造式(**I-III**)之其他化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。

【0173】 在以下所描述的用於製備本文所描述之化合物的反應中，需要保護最終產物中所需之反應性官能基，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基，以避免其不必要地參與反應。習知保護基可根據標準實踐使用，例如參見Green等人, Protective Groups in Organic Chemistry, *John Wiley & Sons*, 1991。

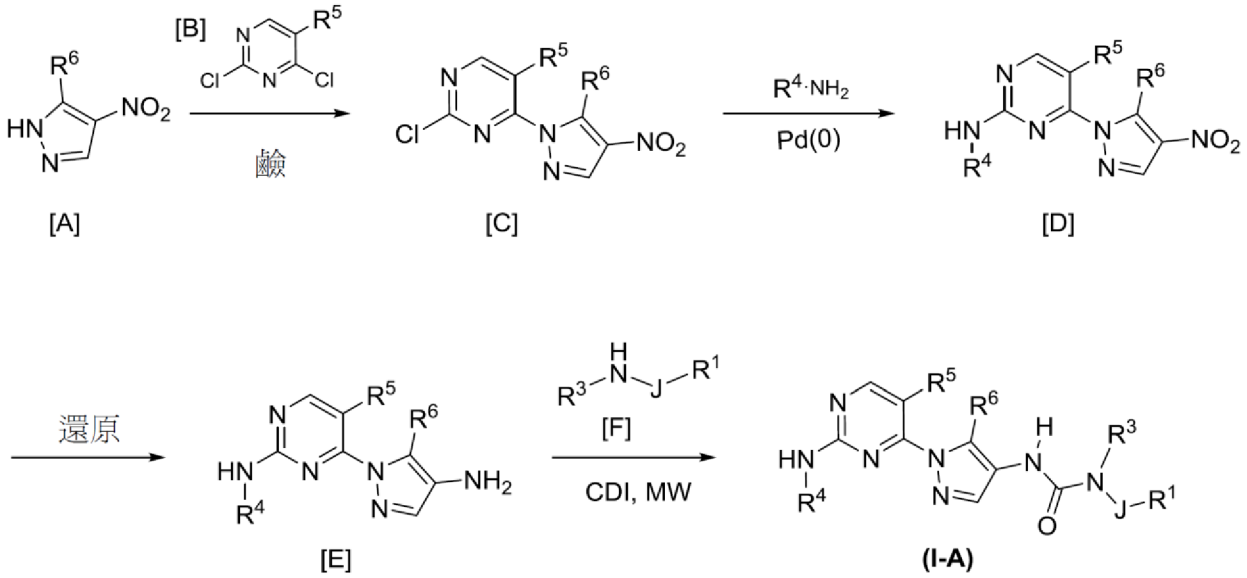
【0174】 以下流程概述式(**I-III**)之化合物的合成。遵循該等流程之實施例係作為各流程中製備之代表物說明，且不應解釋為限制本文之揭示內容之範圍。

【0175】 使用以下縮寫且其具有所指示之定義：MHz係百萬赫（頻率），m係多重峰，t係三重峰，d係雙峰，s係單峰，br係寬峰，$CDCl_3$係氘化氯仿，calcd係計算值，min係分鐘，h係小時，g係公克，mmol係毫莫耳，mL係毫升，N係當量（濃度），M係體積莫耳（濃度），μM係微體積莫耳，ee係對映異構過量，℃係攝氏度，HPLC係高效液相層析法，LC-MS係液相層析-質譜法，mp係熔點，NMR係核磁共振，TLC係薄層層析法，THF係四氫呋喃，MeOH係甲醇，DCM係二氯甲烷，DMF係*N,N*-二甲基甲醯胺，DMSO係二甲亞碸，EtOH係乙醇，EtOAc係乙酸乙酯，MeOH係甲醇，RT係室溫，HCl係氯化氫或鹽酸，TFA係三氟乙酸，EtMgBr係溴化乙基鎂，n-BuLi係正丁基鋰，$NaHCO_3$係碳酸氫鈉，Na_2CO_3係碳酸鈉，Na_2SO_4係硫酸鈉，NMP係N-甲基-2-吡咯啶酮，EDC或EDC.HCl係*N*-(3-二甲基胺

基丙基)*N*'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽，TEA係三乙胺，DIPEA係二異丙基乙胺，HOBt係*N*-羥基-苯并三唑或*N*-羥基-苯并三唑水合物，及T3P係丙基膦酸酐。

流程

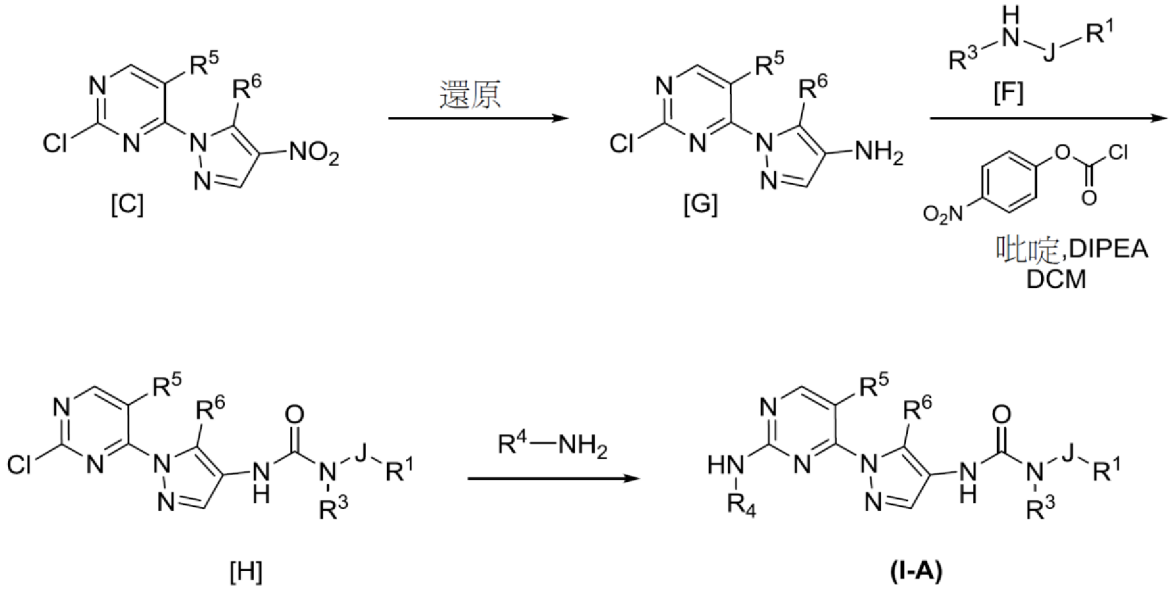
流程1



【0176】 **流程1**描繪用於製備式(**I**)化合物之一種合成方法，其中M係NH，Z=N，X=N，J=-CH(R^2)-或CH(R^2)CH_2-，R^2=H、C_{1-4}烷基、CH_2OH、CH_2OC_{1-6}烷基或$CH_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$，及Y=CH。在一個實施方式中，4-硝基吡唑[A]與2,4-二氯嘧啶[B]反應以提供吡唑基-嘧啶[C]。此反應係在諸如碳酸鉀之鹼存在下，於諸如丙酮或二噁烷之適合溶劑中執行。該反應可在至多溶劑之回流溫度的高溫下執行。接著，中間物[C]與胺R^4-NH_2反應以提供中間物[D]。此偶合反應可在諸如$Pd_2(dba)_3$[參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)]之鈀催化劑、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘（BINAP）及碳酸鉀存在下，在諸如二噁烷之適合溶劑中執行。該反應可在高溫下執行，例如在二噁烷中，在90℃下於密封玻璃管中執行。接著，使[D]中之硝基部分還原以提供胺基-吡唑基中間物[E]。此還原程序可藉由在諸如0℃至25℃之溫度下，與鋅粉及氯化銨於諸如THF:甲醇（2:1）之溶劑中反應來進行。接著，胺中間物[E]與胺[F]反應以形成本文之揭示內容之化合物，即脲(**I-A**)。此偶合反

應可使用1,1'-羰基二咪唑（CDI），在諸如THF之溶劑中執行。該反應可在高溫下執行，例如在THF中，在微波輻射下，在85℃至120℃下執行。此偶合反應亦可藉由使用氯甲酸4-硝基苯酯、吡啶及二異丙基乙胺（DIPEA）代替CDI進行。

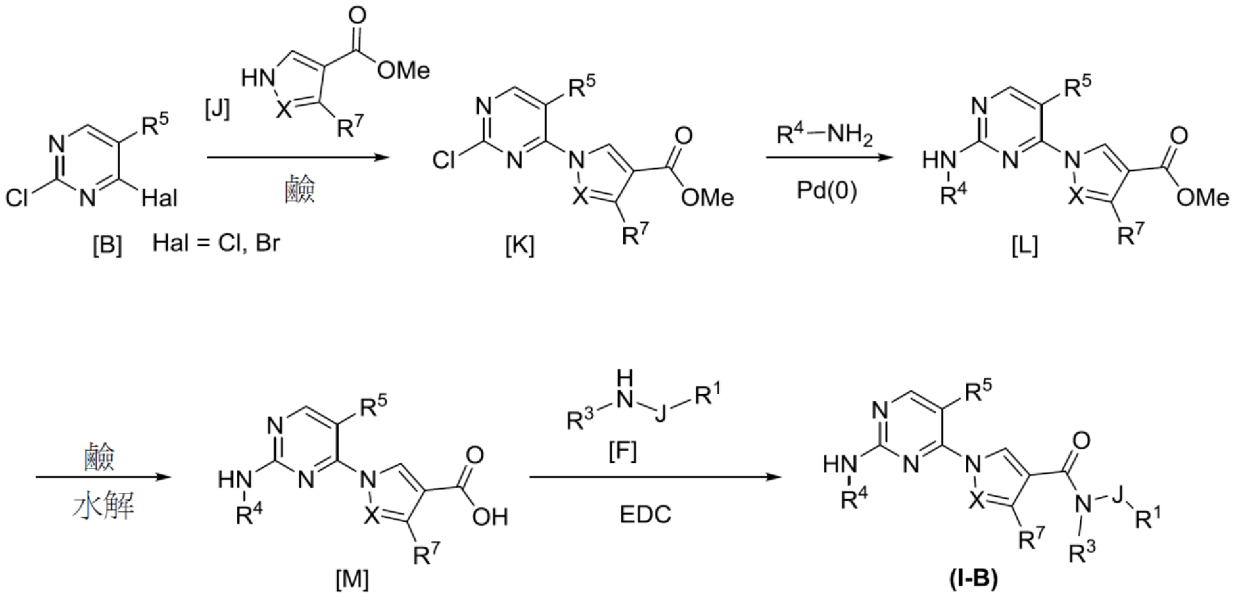
流程2



【0177】 **流程2**描繪製備式(**I**)化合物之另一種合成方法，其中在本實施例中，M係NH，Z=N，X=N，J=-CH(R^2)-或-CH(R^2)CH_2-，R^2=H、C_{1-4}烷基、CH_2OH、CH_2OC_{1-6}烷基或$CH_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$、及Y=CH。在此方法中，中間物[C]係如**流程1**中所描述來製備，且接著，進行還原程序以提供胺基-吡唑[G]。此還原程序可藉由在諸如0℃至25℃之溫度下，與鋅粉及氯化銨在諸如THF:甲醇（2:1）之溶劑中反應來進行。接著，胺中間物[G]與胺[F]反應以形成脲中間物[H]。此反應可在諸如0℃至25℃之溫度下，藉由使用氯甲酸4-硝基苯酯、吡啶及二異丙基乙胺（DIPEA）於諸如二氯甲烷（DCM）之適合溶劑中進行。接著，中間物[H]與胺R^4-NH_2反應以提供本文之揭示內容之化合物(**I-A**)。此偶合反應可在諸如$Pd_2(dba)_3$之鈀催化劑、BINAP及碳酸鉀存在下，於諸如二噁烷之適合溶劑中執行。該反應可在高溫下執行，例如在二噁烷中，在90℃下於密封玻璃管中執行。最後

一個步驟的替代方法係在密封玻璃管中，在加熱下，使中間物[H]與胺R^4-NH_2在乙醇或異丙醇中，視情況在DIPEA存在下反應。

流程3

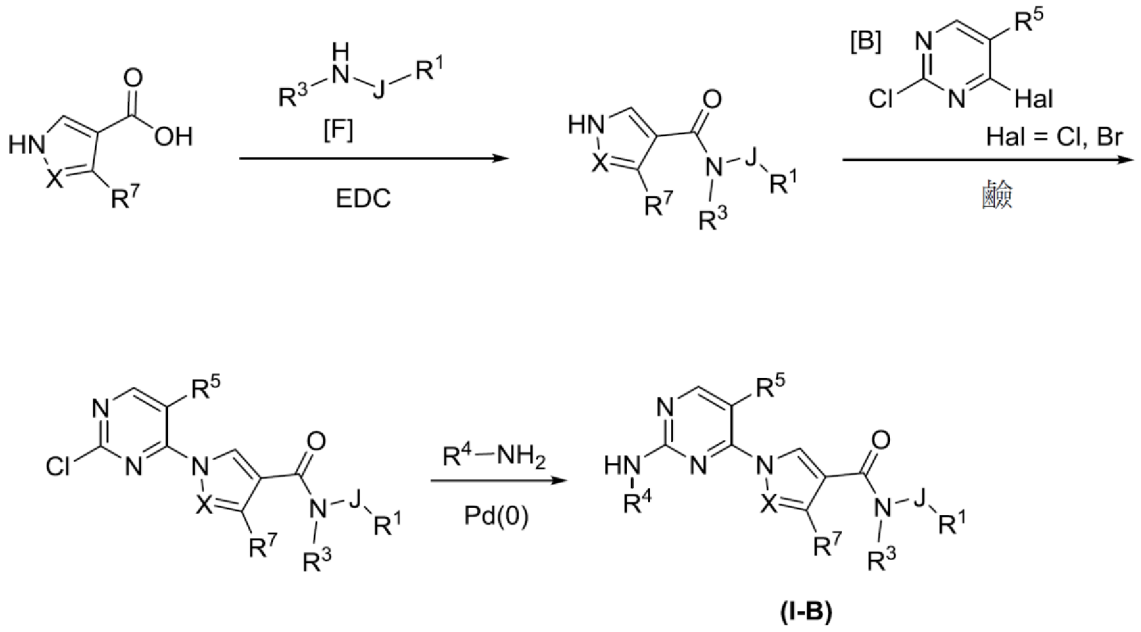


【0178】 **流程3**描繪製備式(**I**)化合物之合成方法，其中在本實施例中，M係鍵結，Z=N，X=N，J=-CH(R^2)-或-CH(R^2)CH_2-，R^2=H、C_{1-4}烷基、CH_2OH、CH_2OC_{1-6}烷基或$CH_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$、及Y=CR^7。在此方法中，2,4-二氯嘧啶或2-氯-4-溴嘧啶[B]與雜環酯[J]反應以形成中間物[K]。該反應可在例如碳酸鉀之鹼存在下，於諸如乙腈之適合溶劑中進行。該反應可在至多溶劑之回流溫度的高溫下執行。接著，中間物[K]與胺R^4-NH_2反應以提供中間物[L]。此偶合反應可在諸如$Pd_2(dba)_3$之鈀催化劑、BINAP及碳酸鉀存在下，於諸如二噁烷之適合溶劑中執行。該反應可在高溫下執行，例如在二噁烷中，在90℃至100℃下於密封玻璃管中執行。形成中間物[L]之替代方法係在密封玻璃管中，在加熱下，使中間物[K]與胺R^4-NH_2於乙醇或異丙醇中，視情況在DIPEA存在下反應。中間物[L]中之酯部分例如在諸如0℃至50℃之溫度下，藉由在諸如甲醇或THF之溶劑中，用氫氧化鈉水溶液或氫氧化鋰水溶液處理而水解以提供相應的羧酸[M]。接著，中間物[M]與胺[F]

偶合以形成本文之揭示內容之化合物，即醯胺(**I-B**)。此醯胺偶合反應可藉由使用醯胺偶合劑1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺[EDC]，視情況在1-羥基苯并三唑（HOBt）及三乙胺存在下於諸如*N*-甲基-2-吡咯啶酮（NMP）之適合溶劑中進行。該反應可在諸如0℃至25℃之溫度下執行。此偶合反應可替代地藉由使用N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽N-氧化物（HATU）及N,N-二異丙基乙胺（DIPEA）於N,N-二甲基甲醯胺（DMF）中進行。

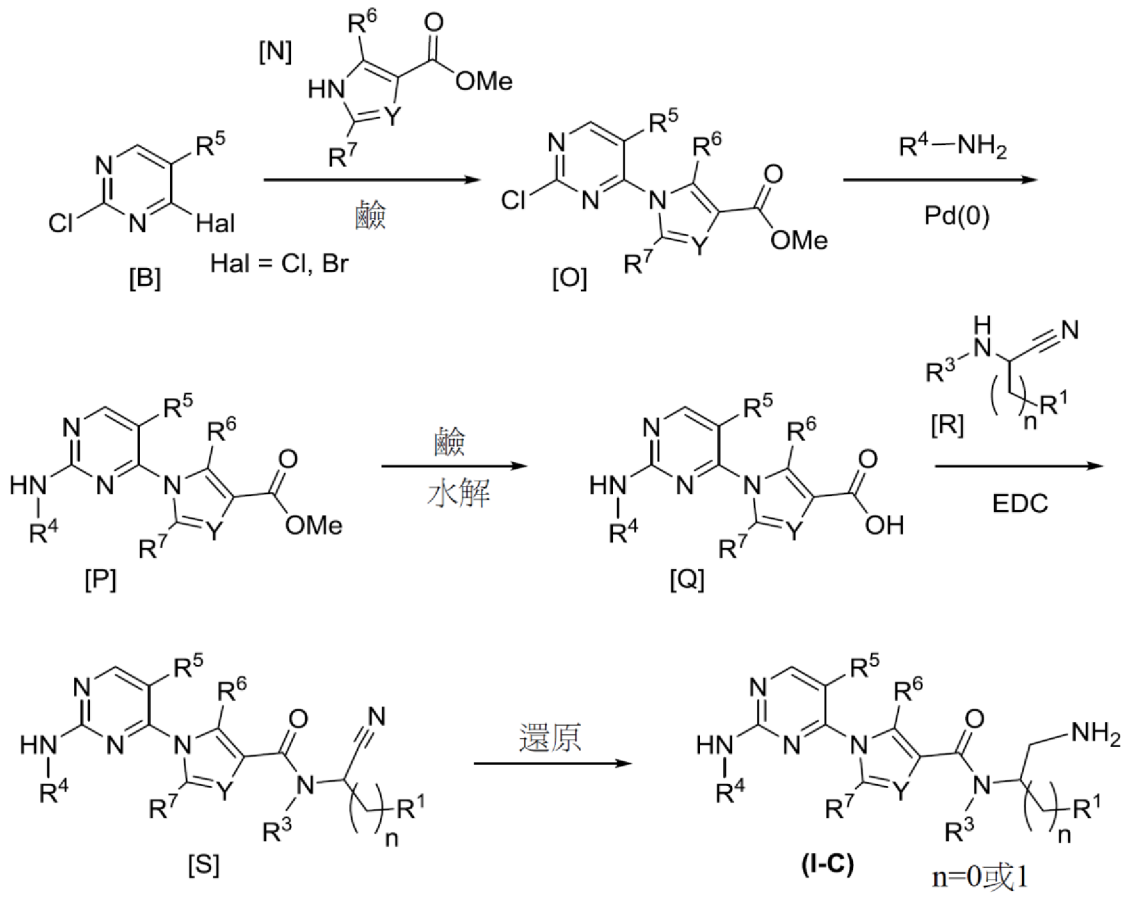
【0179】 亦考慮使用熟習此項技術者已知之若干其他醯胺偶合劑中之任一種，例如丙基膦酸酐（T3P）。

流程3a



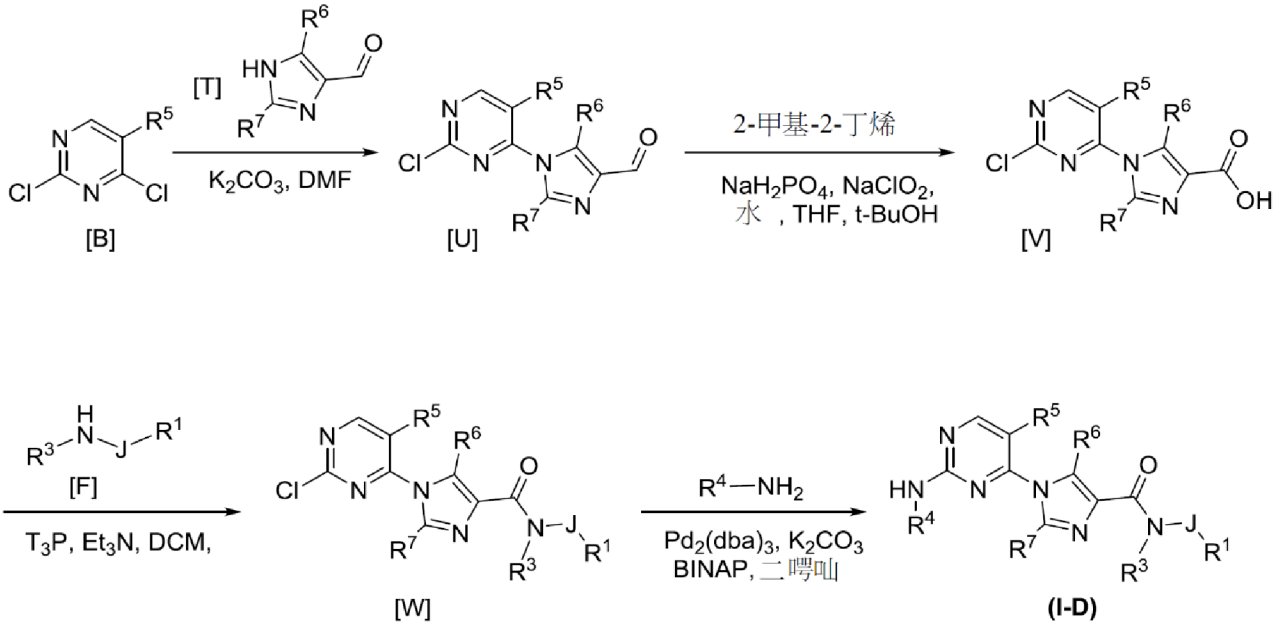
【0180】 **流程3a**描繪流程3之變化形式，其中先進行與胺[F]之醯胺偶合反應，隨後與嘧啶[B]反應，且接著與胺R^4-NH_2反應以提供本文之揭示內容之化合物，即醯胺(**I-B**)。

流程4



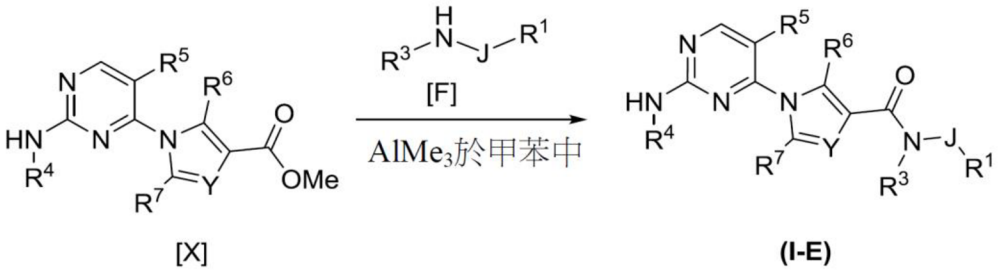
【0181】 **流程4**描繪製備式(**I**)化合物之合成方法，其中M係鍵結，R^2=CH_2NH_2，Z=N及X=CR^7。在此方法中，藉由與**流程3**中關於[K]製備所描述之方法類似的方法，使2,4-二氯嘧啶或2-氯-4-溴嘧啶[B]與雜環酯[N]偶合以形成中間物[O]。化合物[O]與胺R^4-NH_2反應形成中間物[P]係藉由與**流程3**中關於[L]之製備所描述之方法類似的方法進行。[P]中之酯部分水解形成相應的羧酸[Q]係藉由與**流程3**中關於[M]之製備所描述之方法類似的方法實現。接著，藉由使用醯胺偶合方法，諸如**流程3**中關於(**I-B**)之製備所描述之方法，使中間物[Q]係與胺[R]偶合以形成醯胺[S]。作為替代方案，酯中間物[P]可藉由與胺[R]在三甲基鋁存在下，於諸如甲苯之適合溶劑中反應而直接轉化成(S)。該反應係視情況使用微波輻射，在諸如0℃至100℃之溫度下進行。[S]中之腈部分藉由使用於甲醇氨溶液中之雷氏鎳（Raney nickel）氫化來還原以提供相應胺(**I-C**)，即本文之揭示內容之化合物。該反應係在約室溫下，例如在25 psi氫氣下執行16小時。

流程5



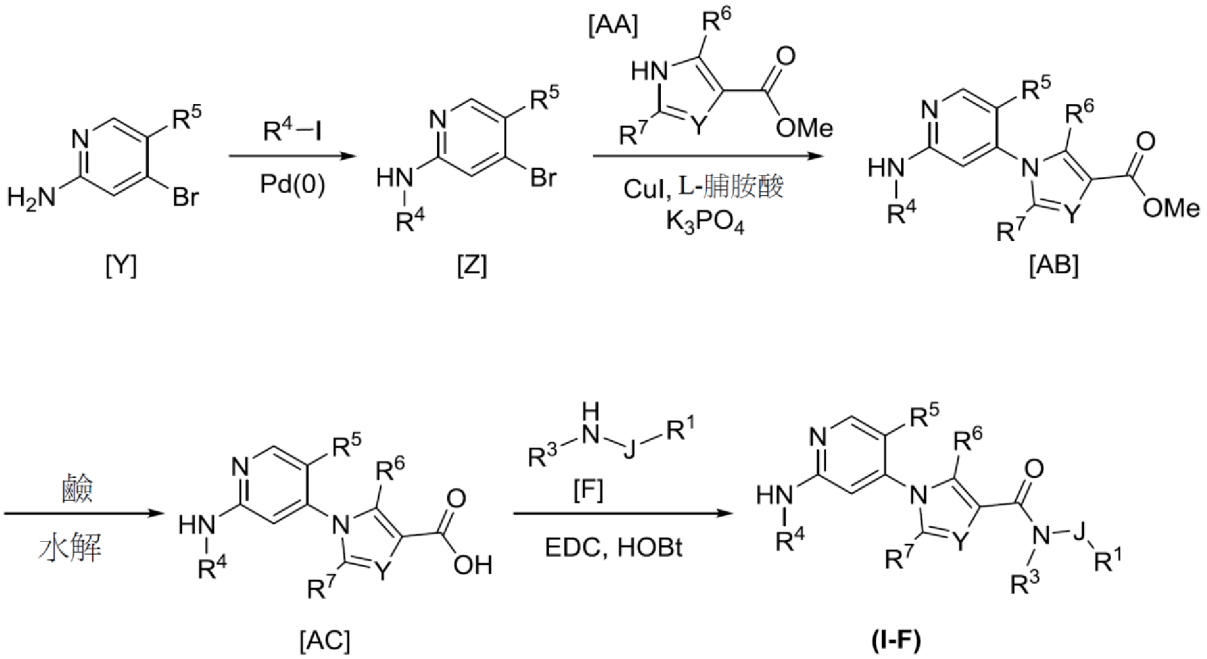
【0182】 **流程5**描繪合成式(**I**)化合物之另一種方法，在本實施例中，其中M係鍵結，Z=N，J=-CH(R^2)-或-CH(R^2)CH_2-，R^2=H、C_{1-4}烷基、CH_2OH、CH_2OC_{1-6}烷基或$CH_2N(C_{1-6}烷基)_2$，Y=N及X=C-R^7。在此方法中，醛結構單元[T]與2,4-二氯嘧啶（或2-氯-4-溴嘧啶）反應以製備醛中間物[U]，接著藉由此項技術中已知之方法將其轉化成相應的羧酸中間物[V]。接著，藉由醯胺偶合方法，諸如**流程3**中所描述之方法，使中間物[V]與胺[F]偶合以形成醯胺中間物[W]。藉由與諸如**流程3**中關於[L]之形成所描述之方法之類方法，使[W]與胺R^4-NH_2反應提供本文之揭示內容之化合物(**I-D**)。

流程6



【0183】 **流程6**描繪合成式(**I**)化合物之另一種方法，其中M係鍵結，Z=N，J=-CH(R^2)-或-CH(R^2)CH_2-，R^2=H、C_{1-4}烷基、CH_2OH、CH_2OC_{1-6}烷基或$CH_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$，及X=C-R^7。在此方法中，中間物[X]係藉由與**流程4**中用於製備中間物[P]之方法類似的方法製備。接著，酯中間物[X]與胺[F]在三甲基鋁存在下，於諸如甲苯之適合溶劑中反應。該反應係視情況使用微波輻射，在諸如0℃至100℃之溫度下進行，以提供本文之揭示內容之化合物(**I-E**)。當R^4係視情況經取代之烷基時，此方法具有特定效用。

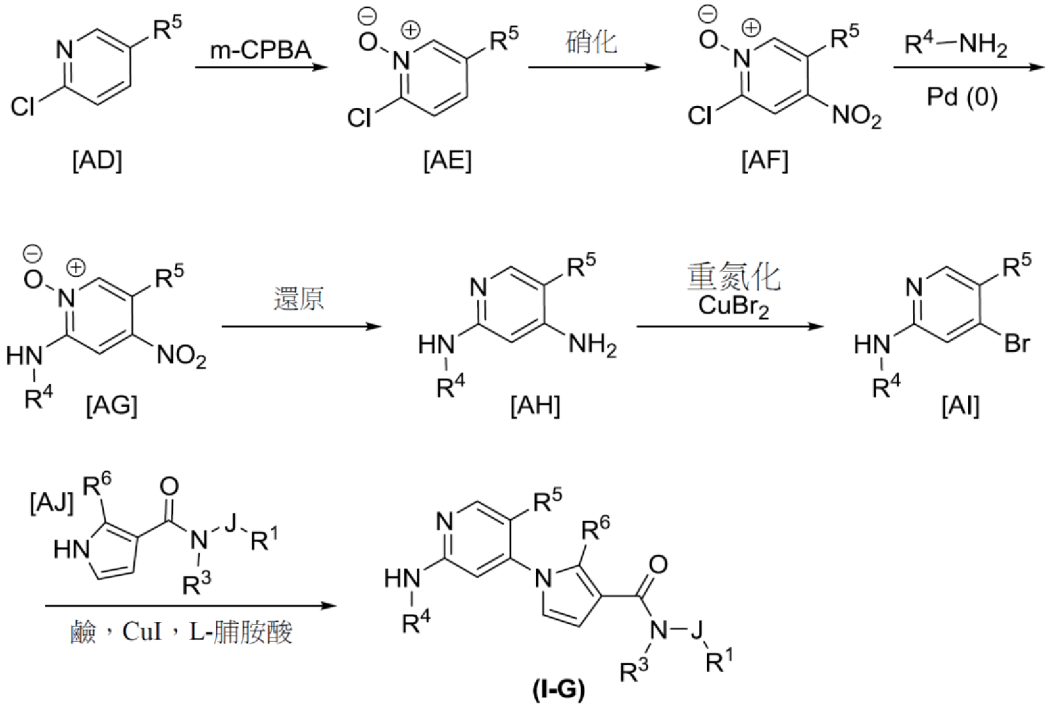
流程7



【0184】 **流程7**描繪一種用於製備式(**I**)化合物之方法，其中在本實施例中，M係鍵結，Z=CH，J=-CH(R^2)-或-CH(R^2)CH_2-，R^2=H、C_{1-4}烷基、CH_2OH、CH_2OC_{1-6}烷基或$CH_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$，及X=C-R^7。在此方法中，2-胺基-4-溴吡啶[Y]與碘化合物R^4-I在鈀(0)催化劑存在下反應，以提供吡啶中間物[Z]。接著，中間物[Z]與雜環酯[AA]反應以提供中間物[AB]。此反應係在密封玻璃管中，在諸如25℃至150℃之溫度下，在碘化銅(I)、L-脯胺酸及磷酸鉀存在下於諸如DMF之溶劑中進行。

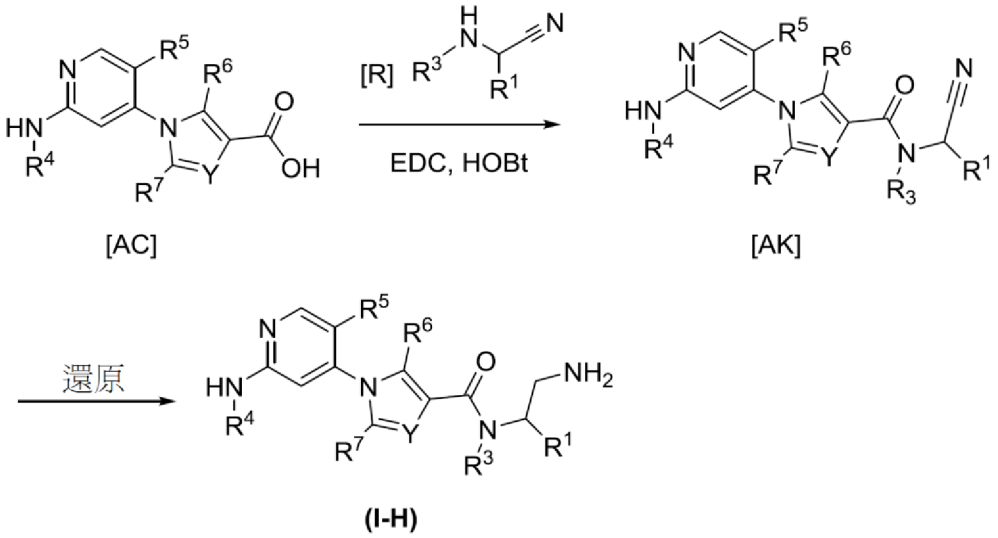
中間物[AB]中之酯部分藉由諸如**流程3**中關於[M]之形成所描述之方法的方法水解，且接著，使用醯胺偶合方法，諸如**流程3**中所述之方法，使羧酸中間物[AC]與[F]反應，以提供本文之揭示內容之化合物(**I-F**)。或者，酯中間物[AB]可使用如**流程6**中所描述之方法，藉由使用三甲基鋁，於諸如甲苯之適合溶劑中直接轉化成(**I-F**)。

流程8



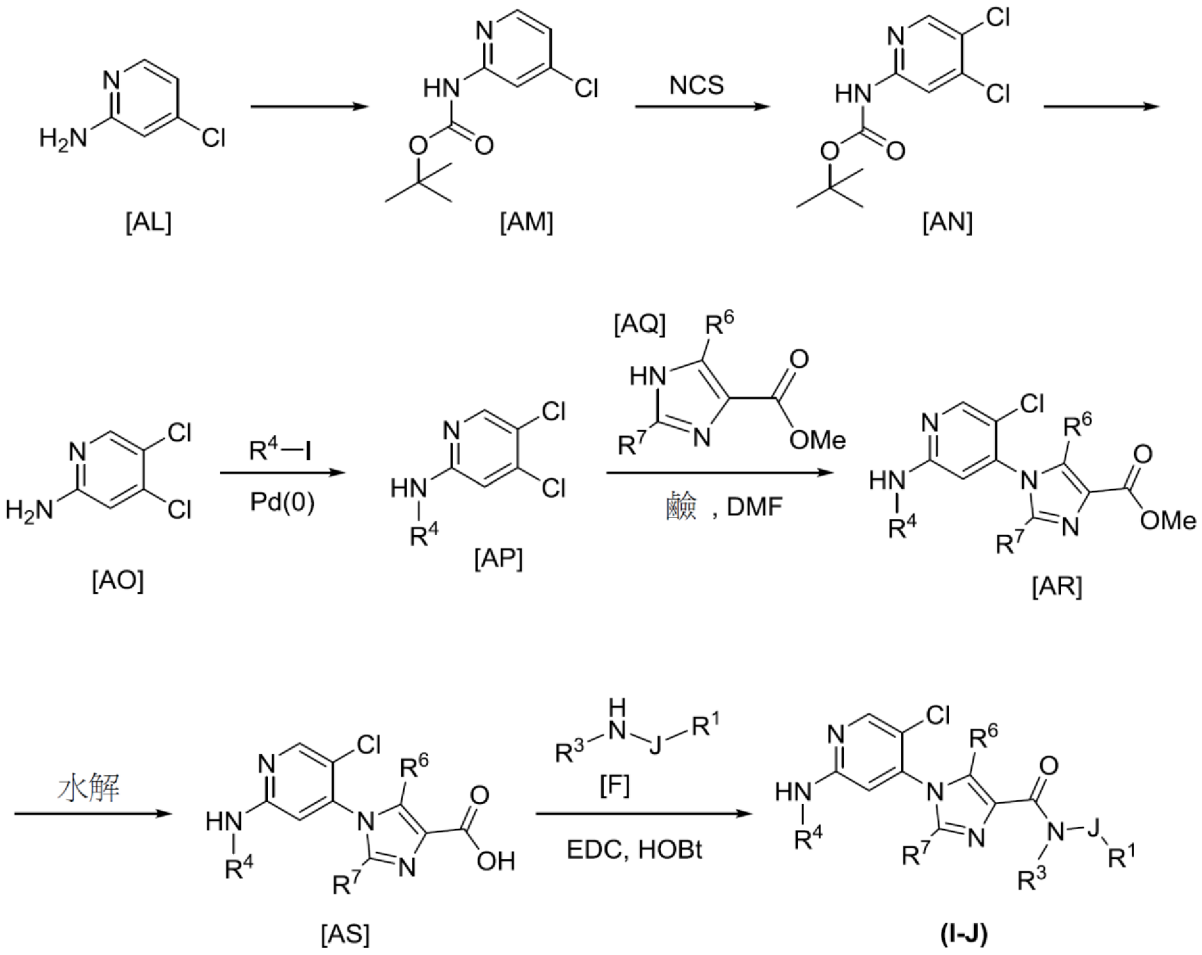
【0185】 **流程8**描繪用於製備式(**I**)化合物之另一種方法，其中在此情況下，M係鍵結，Z=CH，J=-CH(R^2)-或-CH(R^2)CH_2-，R^2=H、C_{1-4}烷基、CH_2OH、CH_2OC_{1-6}烷基或$CH_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$，X=CH及Y=CH。在此方法中，將2-氯-吡啶[AD]氧化，硝化且接著與胺R^4-NH_2反應以提供4-硝基-吡啶*N*-氧化物中間物[AG]。將[AG]中之*N*-氧化物及硝基部分還原並將所得到的[AH]中之4-胺基轉化成溴部分。接著，4-溴-吡啶中間物[AI]與適當雜環，諸如吡咯衍生物[AJ]反應，以提供本文之揭示內容之化合物(**I-G**)。

流程9



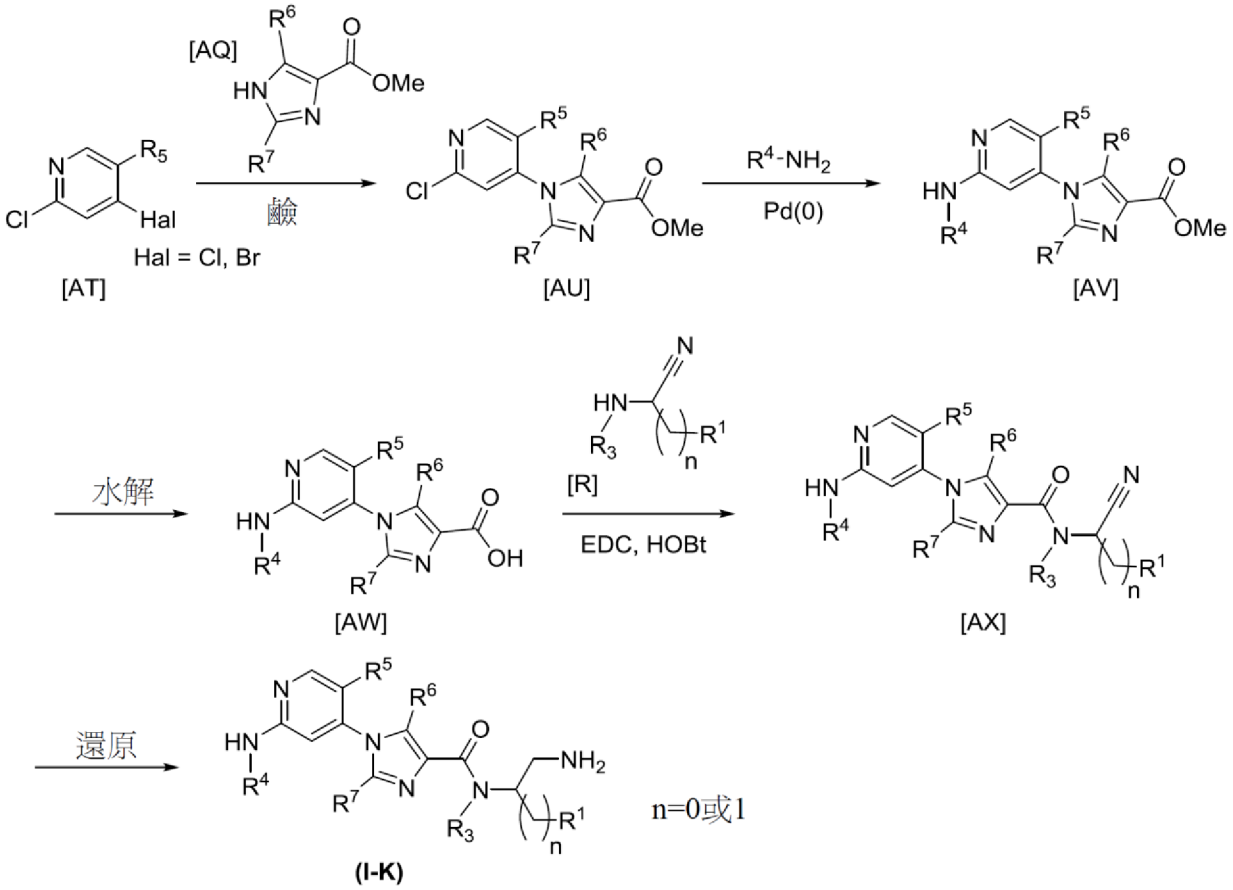
【0186】 **流程9**描繪一種用於製備式(**I**)化合物之方法，其中在本實施例中，M係鍵結，Z=CH，X=C-R^7，J=-CH(R^2)-及R^2=CH_2NH_2。在此方法中，利用**流程4**及**流程7**中所描繪的通用方法之態樣並將其組合以提供本文之揭示內容之化合物(**I-H**)。

流程10



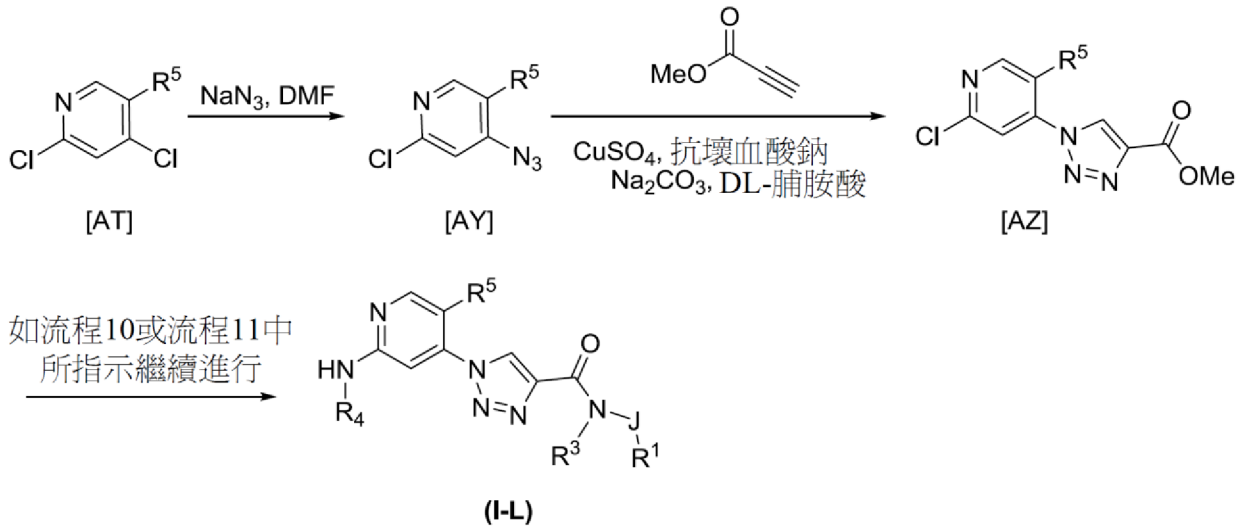
【0187】 **流程10**描繪一種用於製備式(**I**)化合物之方法，其中在本實施例中，M係鍵結，Z=CH，J=-CH(R^2)-或-CH(R^2)CH_2-，R^2=H、C_{1-4}烷基、CH_2OH、CH_2OC_{1-6}烷基或$CH_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$，R^5=Cl，X=C-R^7及Y=N。在此方法中，4-氯-吡啶[AL]分三個步驟轉化成3,4-二氯-吡啶[AO]，接著，在後續步驟中，使用與以上流程中所述方法類似之方法，將其轉化成本文之揭示內容之化合物(**I-J**)。

流程11



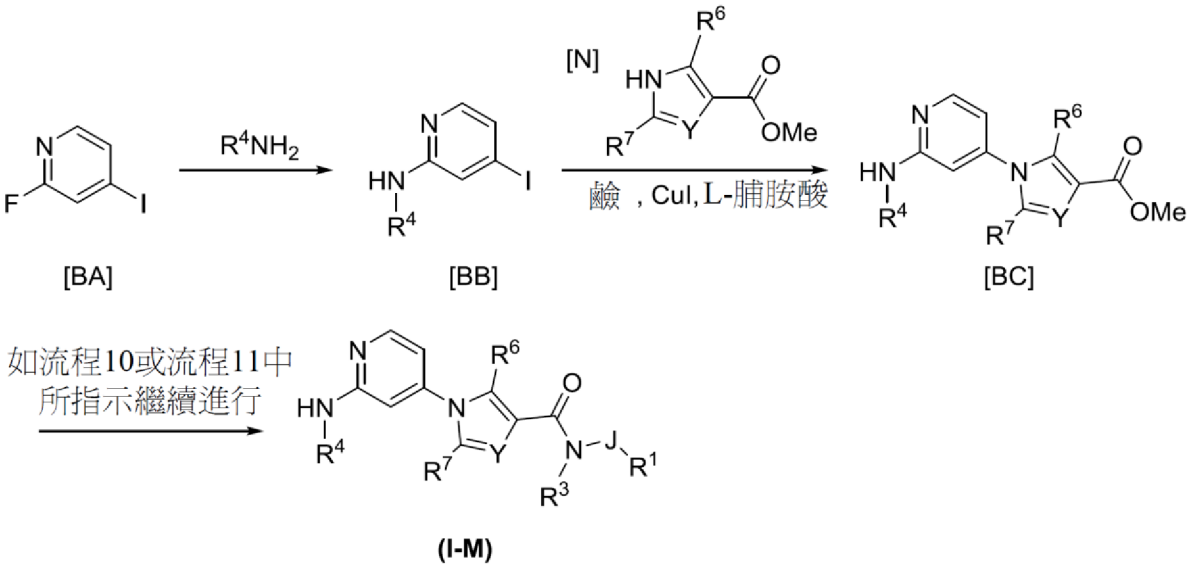
【0188】 **流程11**描繪一種用於製備式(**I**)化合物之方法，其中在本實施例中，M係鍵結，Z=CH，R^2=CH_2NH_2，X=C-R^7及Y=N。在此方法中，2,4-二氯-吡啶或2-氯-4-溴吡啶[AT]與雜環酯[AQ]在諸如碳酸鉀之鹼存在下，於諸如DMF之適合溶劑中反應。該反應可在室溫至諸如100℃或溶劑之回流溫度之類高溫下執行。接著，2-氯-吡啶中間物[AU]與胺R^4-NH_2反應以提供中間物[AV]。此偶合反應可在諸如$Pd_2(dba)_3$之鈀催化劑、BINAP及碳酸鉀存在下，於諸如二噁烷之適合溶劑中執行。該反應可在高溫下，例如在二噁烷中，在90℃下於密封玻璃管中執行，或使用微波輻射在100℃下執行。接著，中間物[AV]之酯部分例如藉由在諸如0℃至50℃之溫度下，例如在諸如甲醇或THF之溶劑中用氫氧化鈉水溶液或氫氧化鋰水溶液處理而水解以提供相應羧酸[AW]。接著，藉由使用醯胺偶合方法，諸如關於**流程3**中(**I-B**)製備所描述之方法，使羧酸[AW]與胺[R]偶合以形成醯胺[AX]。藉由使用於甲醇氨溶液中之雷氏鎳氫化來還原[AX]中之腈部分以提供相應胺(**I-K**)。該反應係在約室溫下，例如在15 psi至25 psi氫氣下執行約6至16小時。

流程12



【0189】 **流程12**描繪一種用於製備式(**I**)化合物之方法，其中在本實施例中，M係鍵結，Z=CH，X=N及Y=N。在此方法中，2,4-二氯-吡啶（或2-氯-4-溴吡啶）[AT]與疊氮化鈉反應以提供4-疊氮基-吡啶[AY]，接著將其與丙炔酸甲酯縮合以產生三唑中間物[AZ]。中間物[AZ]中之酯部分藉由諸如**流程11**中所述方法之類方法水解以得到相應羧酸，接著，該羧酸藉由使用醯胺偶合方法，諸如**流程10**中所述之方法與諸如[F]之胺反應，或藉由使用醯胺偶合方法與諸如[R]之胺反應且接著如**流程11**中所描述經還原，以提供本文之揭示內容之化合物(**I-L**)。

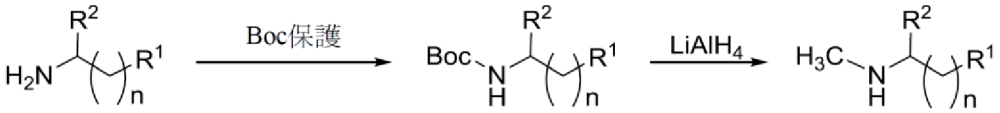
流程13



【0190】 **流程13**描繪一種用於製備式(**I**)化合物之方法，其中在本實施例中，M係鍵結，Z=CH，R^5=H及X=CR^7。在此方法中，2-氟-4-碘-吡啶[BA]與胺R^4-NH_2反應以提供中間物[BB]。該反應係在諸如DMF或NMP之類適合溶劑中進行，且可在高溫下，例如在90℃至100℃下於密封玻璃管中執行。接著，中間物[BB]與雜環酯[N]反應以提供中間物[BC]。該反應係在25℃至高溫範圍內之溫度下，諸如在100℃至150℃下於密封玻璃管中，在L-脯胺酸、碘化銅(I)及諸如碳酸鉀之鹼存在下，在諸如DMF或NMP之類適合溶劑中進行。中間物[BC]中之酯部分藉由諸如**流程11**中所述方法之類方法水解以得到相應羧酸，接著，該羧酸藉由使用醯胺偶合方法，諸如**流程10**中所述之方法與諸如[F]之胺反應，或藉由使用醯胺偶合方法與諸如[R]之胺反應且接著如**流程11**中所描述經還原，以提供本文之揭示內容之化合物(**I-M**)。

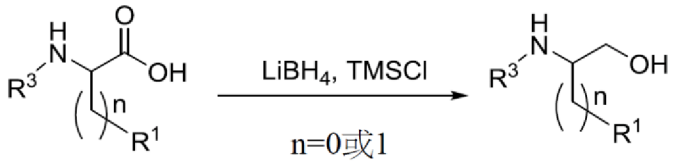
【0191】 可用於製備式(**I**)化合物之合成中所使用之合成結構單元的方法闡述於以下流程中。熟習此項技術者應認識到，該等流程可適合於製造其他式(**I**)化合物及式(**I**)化合物之醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。

流程14

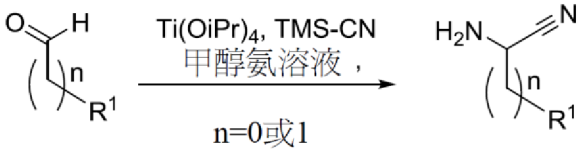


R^2 = H, C_{1-4}烷基，CH_2OH, CH_2OC_{1-6}烷基 ，或$CH_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$
n=0或1

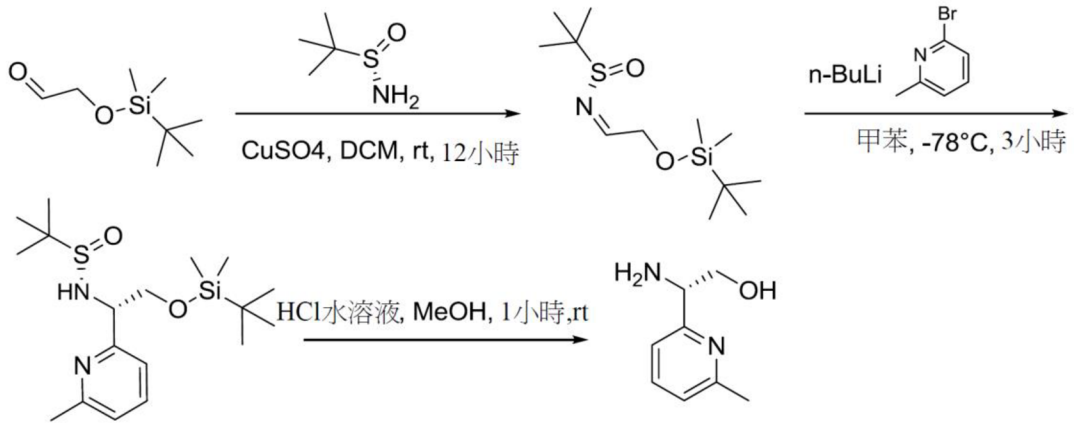
流程15



流程16

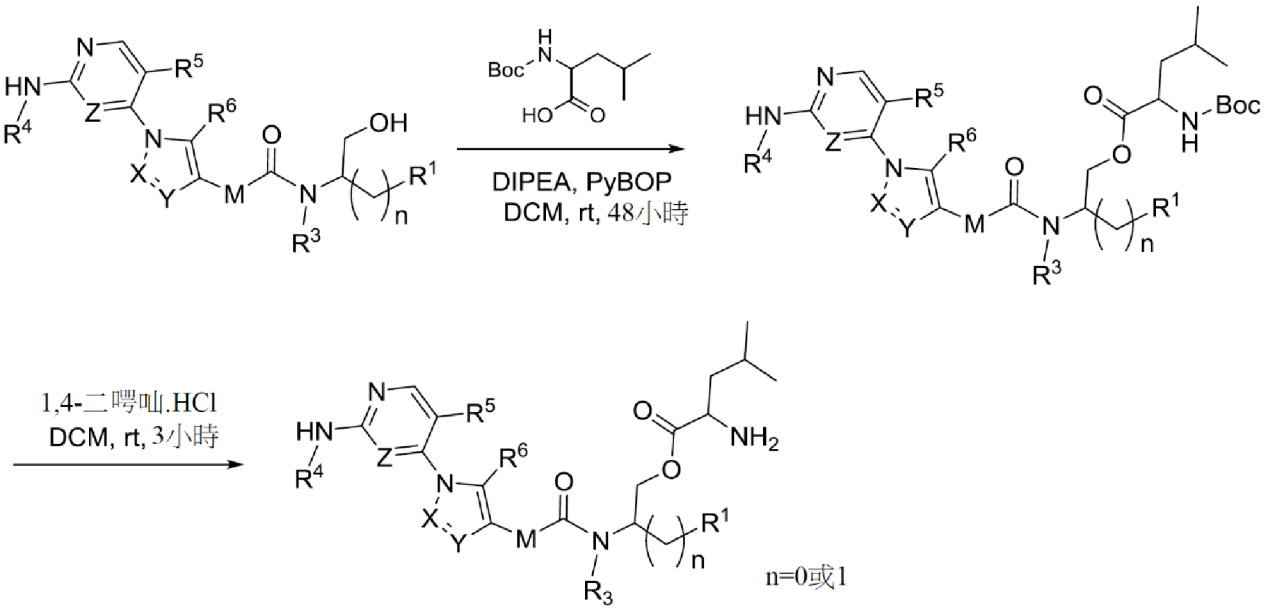


流程17



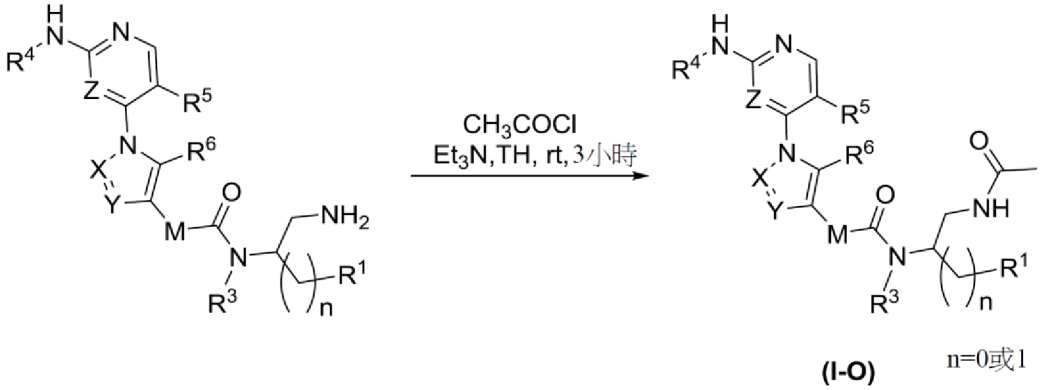
【0192】 可用於製備可用作式(**I**)化合物之前藥之化合物，諸如(**I-N**)及(**I-O**)的方法之實例闡述於以下**流程18**及**流程19**中。熟習此項技術者應認識到，此等流程可適合於製造可用作式(**I**)化合物之前藥的額外化合物。

流程18



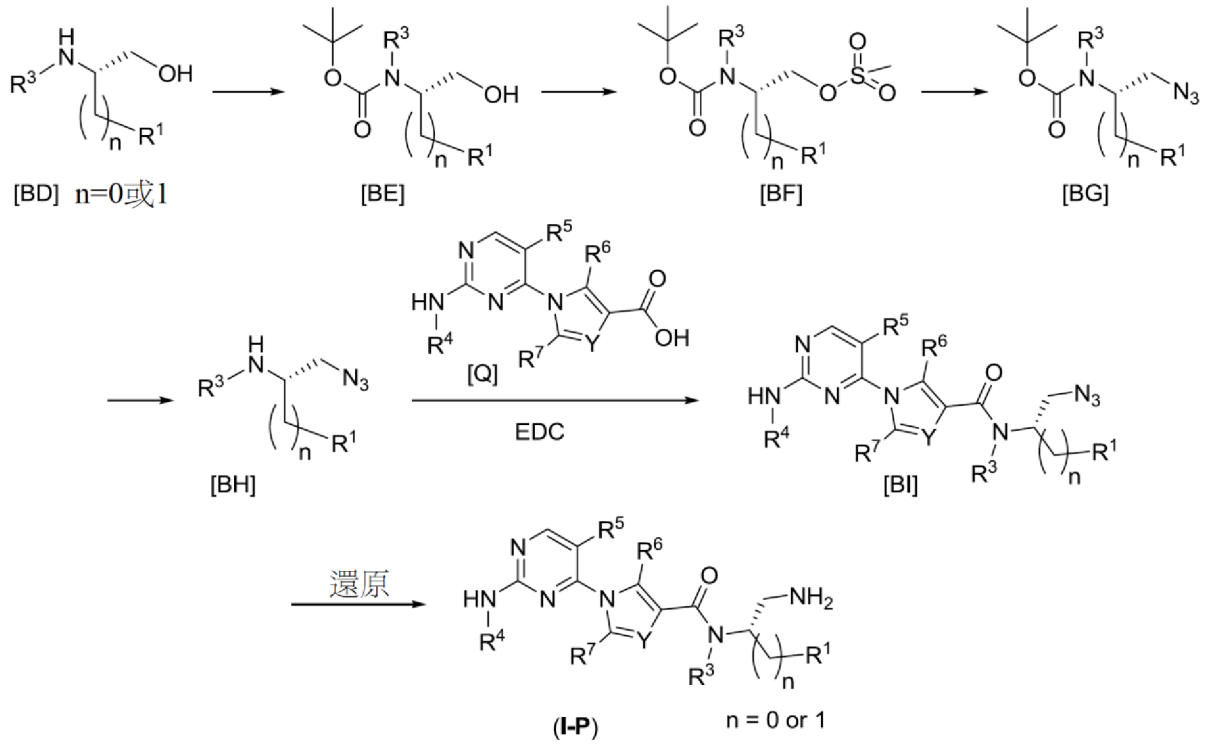
(I-N)

流程19



(I-O)

流程20



【0193】 **流程20**描繪用於製備式(**I**)化合物之另一種方法，其中在本實施例中，M係鍵結，R^2=CH_2NH_2，Z=N及X=CR^7。此方法提供流程4中所描述之方法的替代方法。在此方法中，藉由標準方法將胺基-醇（在本實施例為單一鏡像異構物）[BD]轉化成N-Boc保護之類似物[BE]，且接著羥基部分例如藉由與甲烷磺醯氯及三乙胺於諸如二氯甲烷之溶劑中反應而轉化成相應甲烷磺酸酯。接著，此甲烷磺酸酯化合物[BF]與疊氮化鈉反應以形成相應疊氮化物衍生物[BG]。該疊氮化物反應係在諸如DMF或NMP之適合溶劑中進行，且可在高溫下，例如在約50℃下執行。接著，N-Boc基團藉由標準方法，例如藉由用4 M HCl之二噁烷溶液處理而移除。接著，藉由使用醯胺偶合方法，諸如**流程3**中關於(**I-B**)之製備所描述之方法，使所得胺基疊氮化物化合物[BH]與中間物[Q]偶合以形成醯胺[BI]。疊氮化物部分例如藉由與鋅粉及氯化銨於諸如甲醇之溶劑中反應來還原以提供本文之揭示內容之化合物(**I-P**)，在本實施例中為單一鏡像異構物。或者，疊氮化物部分在THF水溶液中用三苯膦還原。

實施例

【0194】 除非另外說明，否則所有反應均在乾燥氮氣及或氬氛圍下進行。除非另外規定，否則所有原始起始物質、溶劑及試劑均購自商業來源（例如Avocado Research Chemicals、Apollo Scientific有限公司、Bepharma有限公司、Combi-Blocks公司、Sigma Aldrich Chemicals Pvt.有限公司、Ultra Labs、Toronto Research Chemicals公司、Chemical House、RFCL有限公司、Spectro Chem Pvt.有限公司、Leonid Chemicals、Loba Chemie、Changzhou Yangyuan、NeoSynth.、Rankem等）且不經進一步純化即以原樣使用，或試劑可藉由此項技術中已知之程序合成。典型地，各反應之進程係藉由TLC分析監測。

【0195】 Biotage Isolera® One及CombiFlash®（Teledyne Isco）Automated Flash Purification System常用於使用各別程序中提及之洗提液組合進行的粗產物之純化。急驟層析法係使用來自ChemLabs之矽膠（60-100目、100-200目及230-400目），利用使加壓洗提液能夠流動之氮氣及/或壓縮空氣執行。製備型薄層層析（製備型TLC）係使用矽膠（GF 1500 μM，20×20 cm；及GF 2000 μM，20×20 cm，來自美國特拉華州（Delaware, USA）之Analtech公司的製備型刻度板）進行。分析型薄層層析（TLC）係使用預塗佈之矽膠板（Merck 60 F_{254}）進行。目測偵測係用紫外光、大茴香醛染色劑、寧海准染色劑（ninhydrin stain）、二硝基苯肼染色劑、高錳酸鉀染色劑或碘執行。在較低溫度下之反應係藉由使用冷浴液，例如0℃之H_2O/冰及-78℃之丙酮/乾冰執行。在微波條件下之反應係在CEM Discover SP 909155微波烘箱中進行。熔點係藉由使用LabIndia MR-VIS可視熔融範圍設備測定。^{1}H NMR譜圖係用Varian V400光譜儀、Bruker 400（除非另外指出）在環境溫度下使用四甲基矽烷作為內部參照，在400 MHz下記錄。化學位移值以δ（ppm）引述。所有中間物及最終化合物之質譜均使用Acquity® UPLC-SQD（Waters）及帶有6150 SQD機器之Agilent 1290 Infinity® UHPLC記錄。HPLC譜圖係使用Agilent 1290 Infinity® UHPLC及Alliance（Waters）系統記錄。LCMS譜

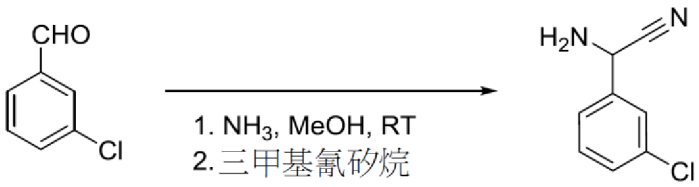
圖係使用Agilent 1200® LCMS、Agilent 1290® UHPLC-SQD，用二極體陣列偵測器（DAD）偵測LC-MS儀器，使用BEH C18管柱及Zorbax® HD C18管柱（50mm×2.1mm×1.7μm）及（50mm×2.1mm×1.8μm）、0.01%甲酸及乙腈或0.01%三氟乙酸及乙腈之移動相、及0.3 mL/min流動速率、70或50℃之管柱溫度及3至5分鐘之操作時間記錄。最終化合物各自之純度係使用帶有SQD之Waters® PDA及帶有6150 SQD儀器之Agilent® DAD，在以下條件下測定：

【0196】 條件1：管柱：BEH C18（Waters）；移動相：0.01%乙酸/乙腈及0.01%乙酸/甲醇；梯度：（B/%T）：0/0、1.2/100、2.5/100、2.8/0、3.0/0；流量：0.3 mL/min；溫度：70℃；操作時間：3.0分鐘。

【0197】 條件2：管柱：Zorbax® HD C18；移動相：0.01%乙酸/乙腈及0.01%乙酸/甲醇；梯度：（B/%T）：0/0、2.5/100、4.5/100、4.8/0、5.0/0；流量：0.3 mL/min；溫度：50℃；操作時間：5.0分鐘。

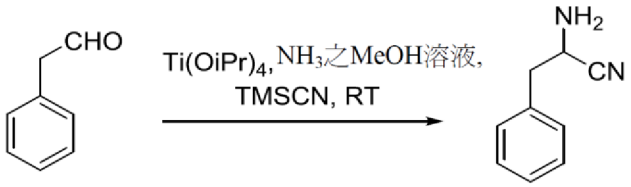
【0198】 為用於製備某些本文之揭示內容之化合物，以下中間物製造如下。

製備1：2-胺基-2-(3-氯苯基)乙腈



【0199】 在室溫下，用氨氣將3-氯苯甲醛（5 g，35.0 mmol）於甲醇（100 mL）中之溶液吹掃2小時。將混合物冷卻至0℃，並添加三甲基氰矽烷（5.293 g，53.0 mmol）。在室溫下，將混合物攪拌2小時。減壓濃縮該混合物且將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到呈黃色固體狀之2-胺基-2-(3-氯苯基)乙腈（4.8 g，81%產率）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.57 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 2.92 (s, 2H)。

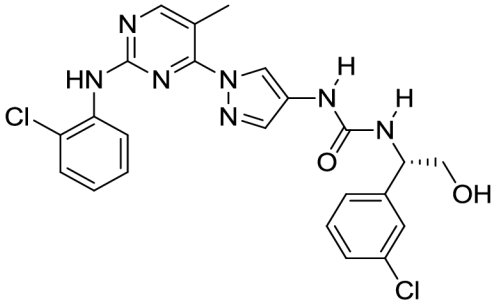
製備2：2-胺基-3-苯基丙腈



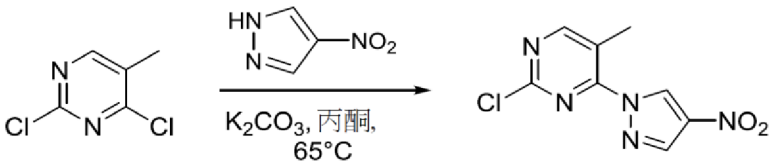
【0200】 向2-苯基乙醛（10.0 g，83.33 mmol）於MeOH（50 mL）中之經攪拌溶液中添加NH_3之MeOH溶液（80.0 mL）及$Ti(OiPr)_4$（30.7 g，108.33 mmol），並在室溫下，將所得溶液攪拌2小時。接著，向反應混合物中添加三甲基氰矽烷（TMSCN）（14.88 g，149.9 mmol），接著，在室溫下將反應混合物攪拌20小時。用水中止反應混合物，並將所得白色沈澱過濾。將濾液減壓濃縮，與乙酸乙酯組合並用鹽水（2 × 15 mL）洗滌。有機層經Na_2SO_4脫水，過濾並減壓濃縮，且將殘餘物藉由Combiflash，用MeOH/DCM洗提進行純化，得到2-胺基-3-苯基丙腈（5.4 g，45%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.37-7.21 (m, 5H), 3.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.36 (br s, 2H)。LC-MS精確質量計算值146.08，實驗值m/z 147.04 $[M+H]^+$。

流程1之代表性實施例：

實施例1：(*S*)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)脲（化合物#2）

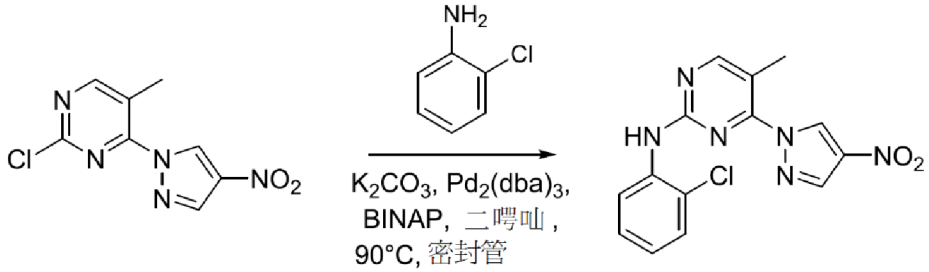


步驟1：2-氯-5-甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶.



【0201】 在65℃下，將4-硝基-1*H*-吡唑（1.0 g，8.8 mmol）、2,4-二氯-5-甲基嘧啶（1.18 g，7.96 mmol）、碳酸鉀（3.6 g，26.4 mmol）及丙酮（30 mL）之反應混合物加熱6小時。將反應混合物蒸發；使殘餘物懸浮於水中，並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉脫水，蒸發，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法，使用乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到2-氯-5-甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶（0.73 g，56%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.32 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 2.69 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值239.02，實驗值m/z 240.1 $[M+H]^+$。

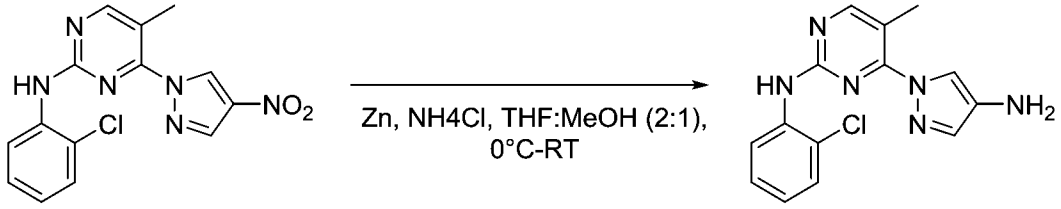
步驟2：*N*-(2-氯苯基)-5-甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-2-胺.



【0202】 在一個玻璃管中，用氮氣將2-氯-5-甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶（0.4 g，1.67 mmol）、2-氯苯胺（0.19 mL，1.84 mmol）、碳酸鉀（0.34 g，2.5 mmol）及二噁烷（15 mL）之反應混合物吹掃20分鐘。將參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)（0.076 g，0.083 mmol）及BINAP（0.103 g，0.167 mmol）添加至反應混合物中，再用氮氣吹掃15分鐘，且接著將該管密封並在90℃下加熱4小時。將反應混合物經由矽藻土過濾，並蒸發濾液；使殘餘物懸浮於水中，並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉脫水，蒸發，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法，使用20%乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到*N*-(2-氯苯基)-5-甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-2-胺（0.33 g，60%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.23 (s, 1H), 9.17

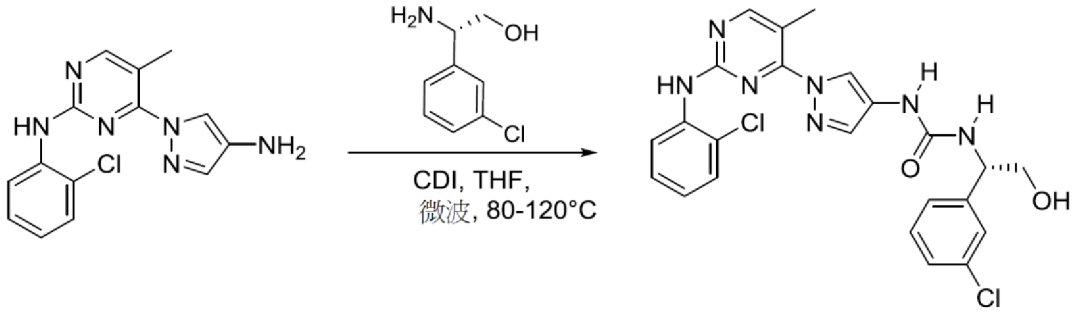
(s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*=8 Hz , 1H), 7.18 (t, 1H, *J*=8 Hz), 2.38 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值330.06，實驗值m/z 331.1 $[M+H]^+$。

步驟3：4-(4-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2-氯苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺.



【0203】 向冷卻至0℃的化合物*N*-(2-氯苯基)-5-甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-2-胺（0.33 g，1.0 mmol）於THF:甲醇（2:1）（10 mL）中之溶液中添加，鋅粉（0.39 g，6.0 mmol）及氯化銨（0.43 g，8.0 mmol）。在室溫下，將混合物攪拌30分鐘。將反應混合物經由矽藻土過濾，並蒸發濾液；使殘餘物懸浮於水中，並用DCM萃取。有機層經硫酸鈉脫水，並蒸發，得到4-(4-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2-氯苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺（0.24 g，80%）。此產物不經進一步純化即用於下一步驟。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (t, *J*=8 Hz , 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=7.6 Hz , 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值300.09，實驗值m/z 301.1 $[M+H]^+$。

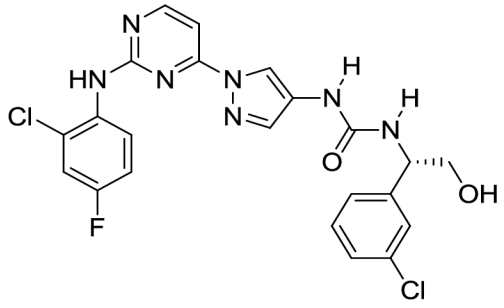
步驟4：(*S*)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)脲.



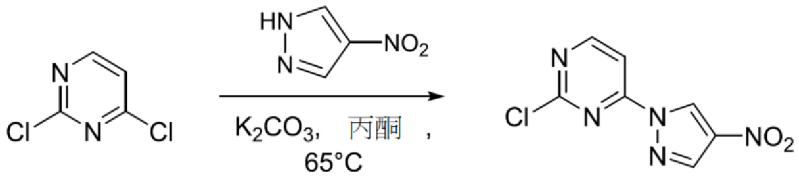
【0204】 在CEM微波小瓶中，在CEM微波中於85℃下將4-(4-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2-氯苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺（0.15 g，0.5 mmol）、1,1'-羰基二咪唑（0.32 g，2.0 mmol）及THF（5 mL）之反應混合物攪拌20分鐘。將(*S*)-2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（0.25 g，1.5 mmol）添加至反應混合物中並在CEM微波中，在120℃下攪拌20分鐘。將反應混合物蒸發；使殘餘物懸浮於水中，並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉脫水，蒸發，並將殘餘物藉由製備型薄層層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到(*S*)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)脲（0.02 g，8%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。LC-MS m/z精確質量計算值497.11，實驗值m/z 498.3 $[M+H]^+$；HPLC純度99.17%。

流程2之代表性實施例：

實施例2：(*S*)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-4-(5-甲氧基-1*H*-吲唑-3-基)-1*H*-吡咯-2-甲醯胺（化合物#20）

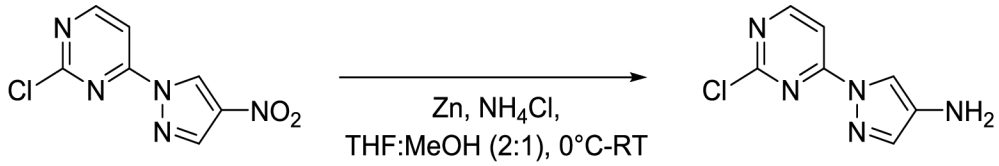


步驟1：2-氯-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶.



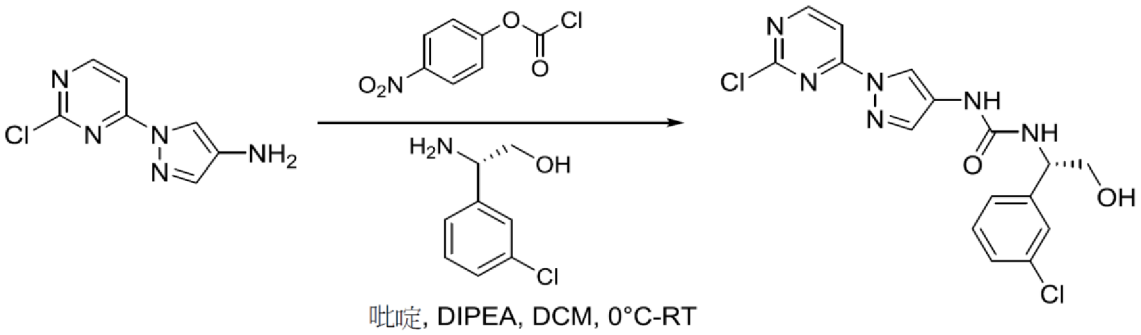
【0205】 在65℃下，將4-硝基-1*H*-吡唑（4.0 g，35.3 mmol）、2,4-二氯嘧啶（5.23 g，35.3 mmol）、碳酸鉀（14.6 g，106 mmol）及丙酮（200 mL）之反應混合物加熱4小時。將反應混合物蒸發；使殘餘物懸浮於水中，並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉脫水，蒸發，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法，使用乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到2-氯-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶（1.7 g，21%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.30 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H) 8.32 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H)。

步驟2：1-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺.



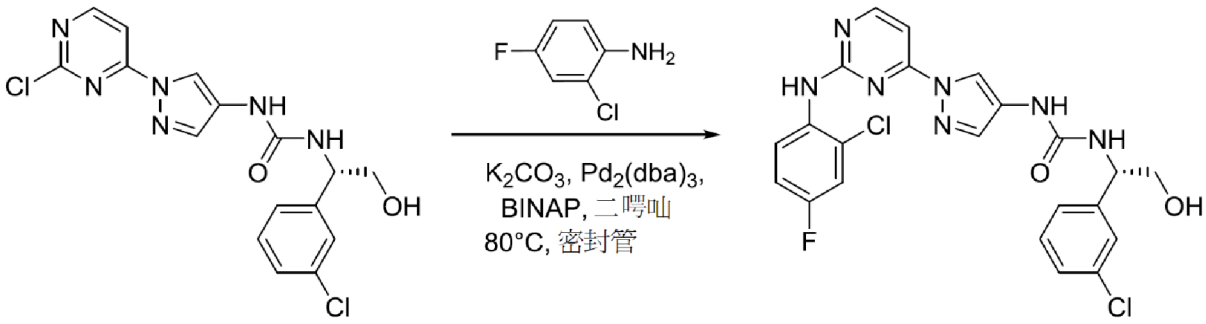
【0206】 向冷卻至0℃的2-氯-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶（0.4 g，1.77 mmol）於THF:甲醇（2:1）（20 mL）中之溶液中添加鋅粉（0.7 g，10.6 mmol）及氯化銨（0.75 g，14.16 mmol）。在室溫下，將混合物攪拌30分鐘。將反應混合物經由矽藻土過濾，並蒸發濾液；使殘餘物懸浮於水中，並用DCM萃取。有機層經硫酸鈉脫水，並蒸發，得到1-(2-氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺（0.33 g，97%）。此產物不經進一步純化即用於下一步驟。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.21 (br s, 2H)。LC-MS精確質量計算值195.03，實驗值m/z 196.1 $[M+H]^+$。

步驟3：(*S*)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)脲.



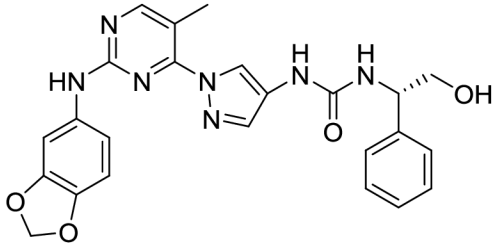
【0207】 將1-(2-氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺(0.1 g，0.51 mmol)、吡啶(0.041 mL，0.51 mmol）於DCM（6 mL）中之混合物冷卻至0℃，接著添加氯甲酸4-硝基苯酯（0.102 g，0.51 mmol）並在室溫下，將混合物攪拌1.5小時。將反應混合物冷卻至0℃，並添加DIPEA（0.28 mL，1.53 mmol）及(*S*)-2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（0.088 g，0.51 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌16小時。將反應混合物用DCM稀釋並用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，蒸發，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法，使用60%乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到(*S*)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)脲（0.045 g，23%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.74 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=5.6 Hz, 1H,), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, *J*=8 Hz, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值392.06，實驗值m/z 393.1 $[M+H]^+$。

步驟4：(*S*)-1-(1-(2-(2-氯-4-氟苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲.

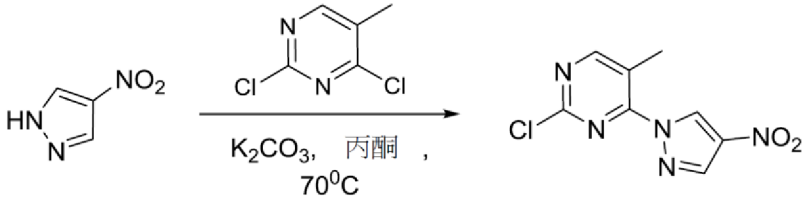


【0208】 在一個玻璃管中，用氮氣將(*S*)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-氯嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)脲（0.02 g，0.05 mmol）、2-氯-4-氟苯胺（0.009 g，0.6 mmol）、碳酸鉀（0.01 g，0.075 mmol）及二噁烷（2 mL）之混合物吹掃20分鐘。將參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)（0.002 g，0.0025 mmol）及BINAP（0.003 g，0.005 mmol）添加至反應混合物中，再用氮氣吹掃15分鐘。將該管密封並在90℃下加熱4小時。將反應混合物經由矽藻土過濾，並蒸發濾液；使殘餘物懸浮於水中，並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉脫水，蒸發，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法，使用60%乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到(*S*)-1-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲（0.003 g，12%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$, 加入數滴MeOD): 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 1H) 7.04-6.99 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H) 4.87-4.84 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H)。LC-MS精確質量計算值501.09，實驗值m/z 502.3 $[M+H]^+$。HPLC純度98.17%。

實施例3：(*S*)-1-(1-(2-(苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲（化合物#55）

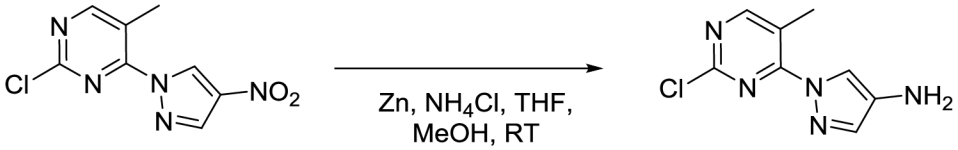


步驟1：2-氯-5-甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶



【0209】 向4-硝基-1*H*-吡唑（4.0 g，35.36 mmol）於丙酮（100 mL）中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀（14.66 g，106.1 mmol）。在室溫下，將混合物攪拌15分鐘，隨後添加2,4-二氯-5-甲基嘧啶（5.76 g，35.36 mmol），接著在70℃下，將混合物攪拌8小時。用水（100 mL）中止反應，用乙酸乙酯（3 × 100 mL）萃取，隨後用鹽水（30 mL）洗滌。將合併之有機層經硫酸鈉脫水，並減壓濃縮。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，用8%乙酸乙酯/正己烷洗提進行純化，得到呈無色固體狀之2-氯-5-甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶（4.2 g，50%產率）。1HNMR (400 MHz $CDCl_3$): δ 9.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 2.68 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值239.02，實驗值m/z 240.2 $[M+H]^+$。

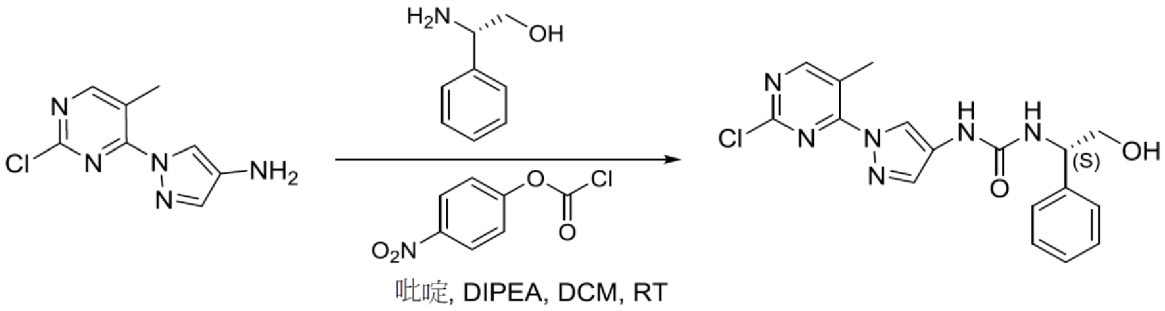
步驟2：1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺



【0210】 向2-氯-5-甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)嘧啶（4.2 g，17.2 mmol）於THF:甲醇（50:25 mL）中之經攪拌溶液中添加氯化銨（6.85 g，172.0 mmol）及鋅（5.28 g，87.4 mmol），且接著在室溫下，將反應混合物攪拌30分鐘。接著，使用甲醇（50 mL）使反應混合物經矽藻土過濾，並減壓蒸發濾液。接著，將其與水（100 mL）組合，並依序用乙酸乙酯（3 × 100 mL）及鹽水（50 mL）萃取。將合併之有機層經硫酸鈉脫水並減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-(2-氯-5-甲

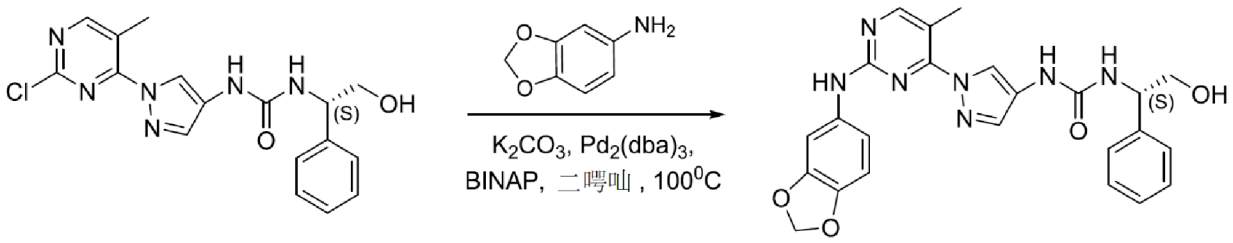
基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺（3.0 g，82%產率）。1HNMR (400 MHz $CDCl_3$): δ 8.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=8 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值209.04，實驗值m/z 210.2 $[M+H]^+$。

步驟3：(*S*)-1-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲



【0211】 在0℃下，向1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺（0.2 g，0.95 mmol）於DCM（15 mL）中之經攪拌溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯（0.23 g，0.11 mmol），且接著在室溫下，將混合物攪拌2小時。接著，向混合物中添加DIPEA（0.5 mL，2.86 mmol）、於DCM（3 mL）中之(*S*)-2-胺基-2-苯基乙醇（0.13 g，0.95 mmol）、及吡啶（0.08 mL，0.95 mmol），並在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜。藉由添加水（25 mL）中止反應混合物，並用乙酸乙酯（3 × 50 mL）萃取。將合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮，用乙醚洗滌且接著在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-1-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲（0.1 g，28%）。1HNMR (400 MHz DMSO-d_6): δ 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.3 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H),7.24-7.19 (m, 1H), 6.83 (d, *J* =7.6 Hz, 1H), 4.93 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值372.11，實驗值m/z 373.1 $[M+H]^+$。

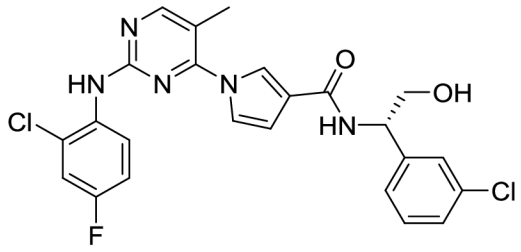
步驟4：(*S*)-1-(1-(2-(苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲



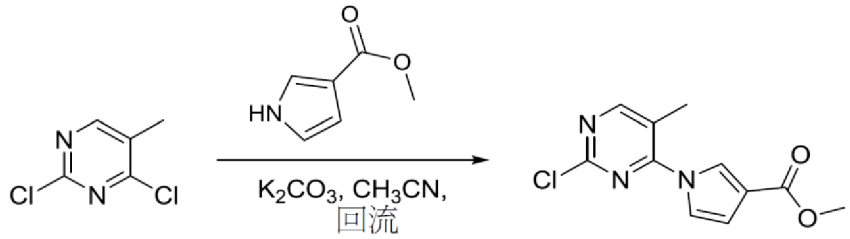
【0212】 向(*S*)-1-(1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲（0.1 g，0.26 mmol）於二噁烷（5 mL）中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀（0.055 g，0.40 mmol）、苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-胺（0.044 g，0.32 mmol）及2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘（0.016 g，0.026 mmol）。接著，用氬氣使混合物脫氣20分鐘，隨後添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)（0.012 g，0.013 mmol），且接著在密封玻璃管中，在100℃下將混合物攪拌4小時。將反應混合物經矽藻土床過濾，並用水（15 mL）中止濾液，並用乙酸乙酯（3 × 20 mL）萃取。將合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，用3.5%甲醇/DCM洗提進行純化，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-1-(1-(2-(苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲（4 mg, 4%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 1H) 7.12-7.09 (m, 1H), 6.9 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.8 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值473.18，實驗值m/z 474.5 $[M+H]^+$；HPLC純度98.33%，手性HPLC純度99.01%，mp 208.3 ℃。

通用流程3之代表性實施例：

實施例4：(*S*)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（化合物#29）

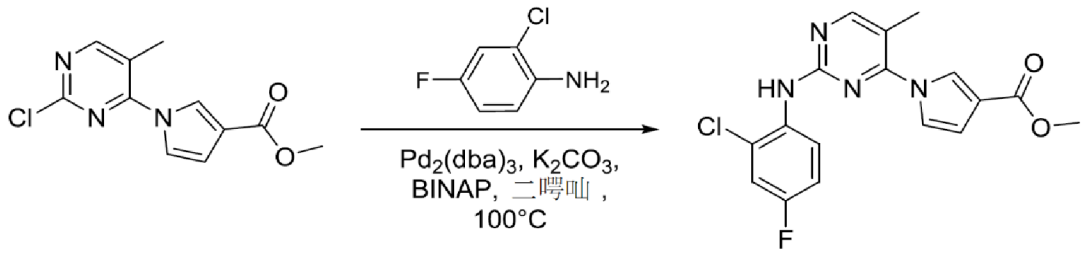


步驟1：1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯



【0213】 向1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（3.0 g，24 mmol）於乙腈（100 mL）中之溶液中添加2,4-二氯-5-甲基嘧啶（5.9 g，36 mmol）及碳酸鉀（6.6 g，48 mmol）。在回流下攪拌反應12小時。將反應混合物用乙酸乙酯（500 mL）稀釋且接著用水及鹽水洗滌。乙酸乙酯層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（3.2 g，53%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H,), 6.79 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H,), 3.85 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值251.05，實驗值m/z 252.2 $[M+H]^+$。

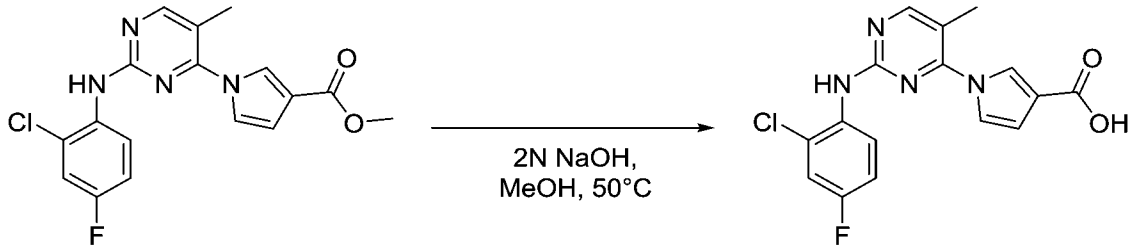
步驟2：1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯



【0214】 向1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（0.3 g，0.1195 mmol）於二噁烷（10 mL）中之溶液中添加2-氯-4-氟苯胺（0.17 g，0.1195 mmol）

及碳酸鉀（0.24 g，1.17 mmol）。用氮氣將所得反應混合物吹掃15分鐘，接著添加2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘（0.074 g，0.119 mmol）及鈀(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) (0.054 g，0.059 mmol）。在100℃下，將反應混合物攪拌12小時。將反應混合物用乙酸乙酯（200 mL）稀釋並經矽藻土床過濾。用乙酸乙酯（2 × 50 mL）洗滌該床。用冷水洗滌濾液數次且接著用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（0.25 g，58%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 - 8.36 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.77-6.76 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值360.08，實驗值m/z 361.3 $[M+H]^+$。

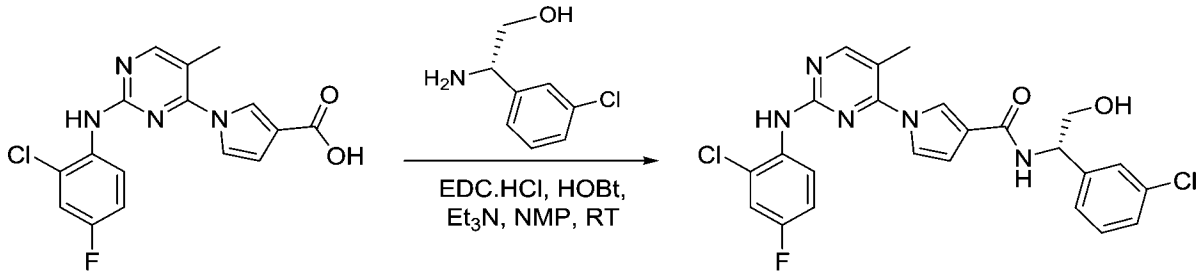
步驟3：1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸



【0215】 向1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（0.25 g，0.833 mmol）於甲醇（20.0 mL）中之溶液中添加2N氫氧化鈉溶液（10 mL）。在50℃下，將反應混合物攪拌2小時。減壓移除甲醇並藉由添加稀鹽酸將pH值調至約pH 6.5-7。用乙酸乙酯（3 × 50 mL）萃取水層且合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾，並減壓蒸發，得到呈灰白色固體狀之1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸（0.17 g，71%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.14 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.36 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.57 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.27

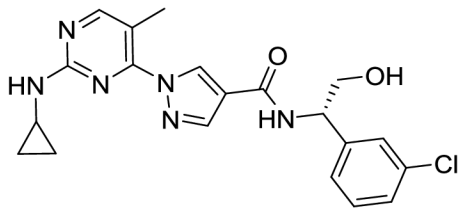
(s, 3H)。LC-MS精確質量計算值346.06，實驗值m/z 347.3 $[M+H]^+$。

步驟4：(*S*)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺

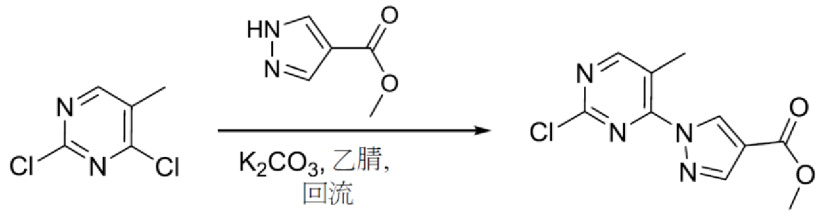


【0216】 向1-(2-(2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸（0.05 g，0.144 mmol）於NMP (2.0 mL）中之溶液中添加(*S*)-2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（0.029 g，0.173 mmol）、EDC（0.055 g，0.288 mmol）及HOBt（0.005 g，0.043 mmol)。在室溫下，向所得反應混合物中逐滴添加三乙胺（0.04 g，0.432 mmol)。在室溫下，將反應混合物攪拌15小時。將反應混合物倒入冷水（10 mL）中且接著用乙酸乙酯（3 × 50 mL）萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物溶解於少量DCM中且接著用乙醚稀釋。傾析出溶劑。用乙醚及正戊烷洗滌形成之固體，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（0.022 g，31%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 3.65-3.64 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值499.10，實驗值m/z 500.3 $[M+H]^+$；HPLC Purity: 99.03%，手性HPLC: 99.66%。

實施例5：(*S*)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（化合物#39）

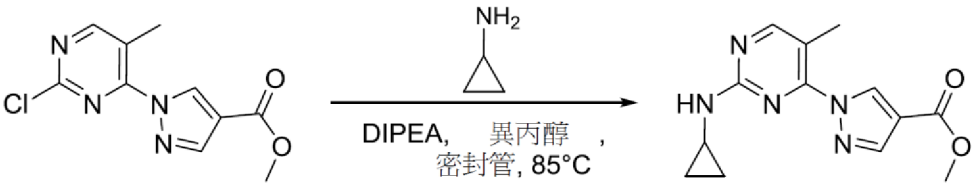


步驟1：1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯



【0217】 向1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯（1.00 g，6.134 mmol）於乙腈（20 mL）中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀（2.543 g，18.40 mmol），並在室溫下，將混合物攪拌5分鐘。向該混合物中添加2,4-二氯-5-甲基嘧啶（0.773 g，6.134 mmol），並在80℃下，將混合物攪拌隔夜。將混合物冷卻並添加水（15 mL），並用乙酸乙酯（3 × 50 mL）萃取混合物。合併之有機層經硫酸鈉脫水，接著減壓蒸發，且將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈無色固體狀之1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯（0.65 g，42%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.08 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

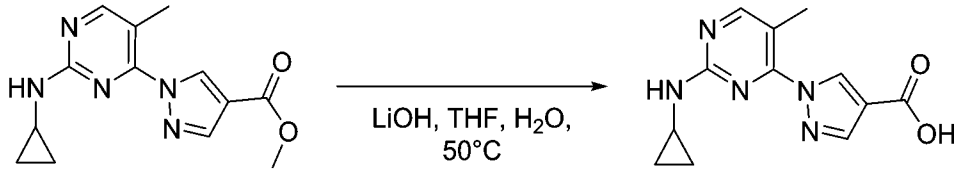
步驟2：1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯



【0218】 向1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯（0.3 g，1.18 mmol）於異丙醇（7 mL）中之溶液中添加DIPEA（0.43 mL，2.47 mmol）及環丙基胺（0.09 mL，1.3 mmol）。在密封管中，在85℃下將反應混合物攪拌隔夜。將

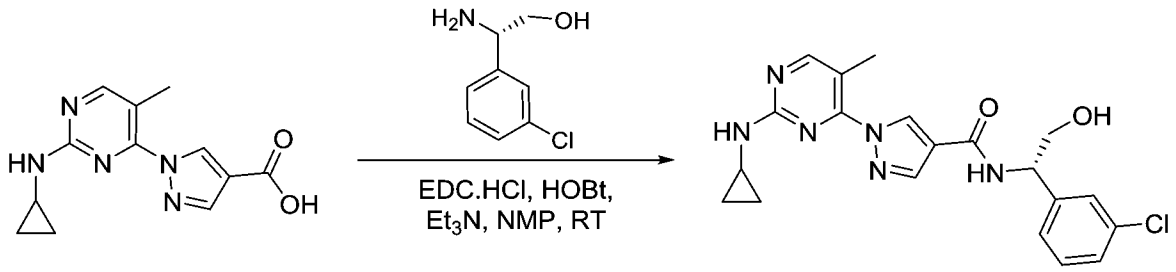
反應混合物冷卻並用水（10 mL）中止，並用乙酸乙酯（3 × 10 mL）萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，且將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈無色固體狀之1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯（0.17 g，52%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.97 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.56 (t, *J*=7.2Hz, 2H)。LC-MS精確質量計算值273.12，實驗值m/z 274.6 $[M+H]^+$。

步驟3：1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸



【0219】 向1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸甲酯（0.2 g，0.72 mmol）於THF（7 mL）及水（1 mL）中之經攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰（0.306 g，7.29 mmol）。在50℃下，將反應混合物攪拌4小時。將混合物冷卻並減壓濃縮，並藉由添加1N HCl中和（約pH 7）。過濾所形成之固體，得到呈無色固體狀之1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸（0.122 g，65%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.0 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.48-0.44 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值259.11，實驗值m/z 260.2 $[M+H]^+$。

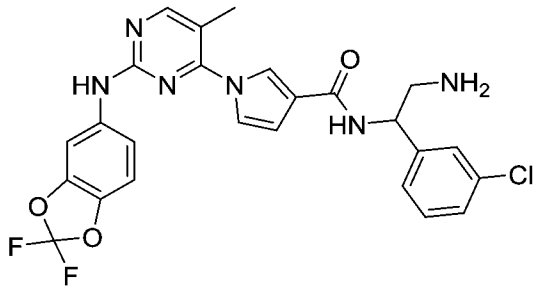
步驟4：(S)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



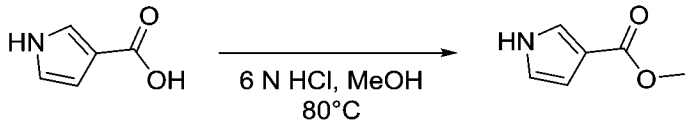
【0220】 向1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酸（0.035 g，0.134 mmol）於NMP（0.8 mL）中之經攪拌溶液中添加EDC（0.051 g，0.26 mmol）、HOBt（0.005 g，0.04 mmol）及三乙胺（0.05 mL，0.4 mmol），且接著在室溫下，將混合物攪拌10分鐘。向該混合物中添加(*S*)-2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（0.027 g，0.16 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜。將混合物用水（10 mL）稀釋並用乙酸乙酯（2 × 20 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，並減壓蒸發。將殘餘物藉由管柱層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈無色固體狀之(*S*)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺（0.011 g，20%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 3.66-3.65 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 0.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H)。LC-MS精確質量計算值412.14，實驗值m/z 413.2 $[M+H]^+$；HPLC純度99.32%，手性HPLC純度99.76%。

通用流程4之代表性實施例：

實施例6：*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（化合物#136）

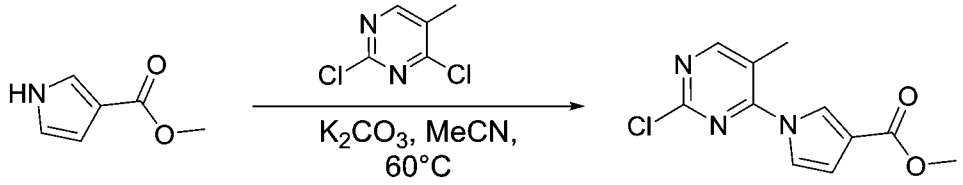


步驟1：1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯



【0221】 向冷卻至0-5℃的1*H*-吡咯-3-甲酸（4.3 g，38.7 mmol）於甲醇（40 mL）中之溶液中添加6N HCl（9 mL）。在室溫下，將混合物攪拌5分鐘，且接著在回流下加熱隔夜。將反應混合物冷卻並減壓濃縮，接著冷卻至0℃並藉由添加飽和碳酸氫鈉調至約pH 7。用乙酸乙酯萃取混合物，且有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，得到呈褐色固體狀之1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（4 g，83%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值125.05，實驗值m/z 126.2 $[M+H]^+$。

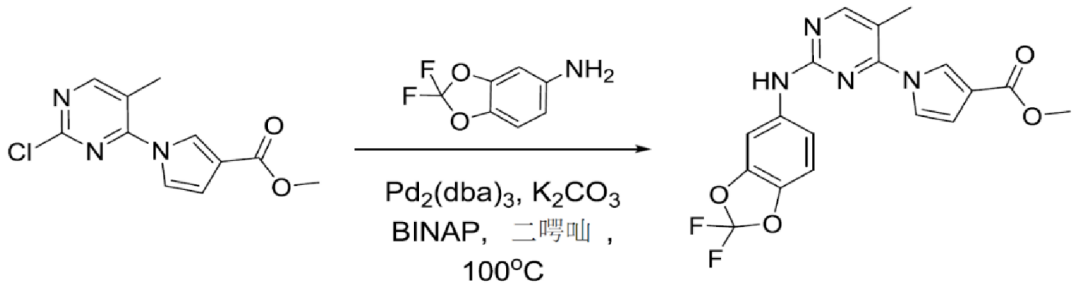
步驟2：1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯



【0222】 向1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（1.4 g，11.2 mmol）於乙腈（50 mL）中之溶液中添加碳酸鉀（3.09 g，22.4 mmol）。在室溫下，將混合物攪拌15分鐘且接著添加2,4-二氯-5-甲基嘧啶（2.738 g，16.8 mmol）。在回流下，將所得混合物加熱隔夜。將反應混合物冷卻且接著減壓蒸發，將其與水組合並用乙酸乙酯萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析

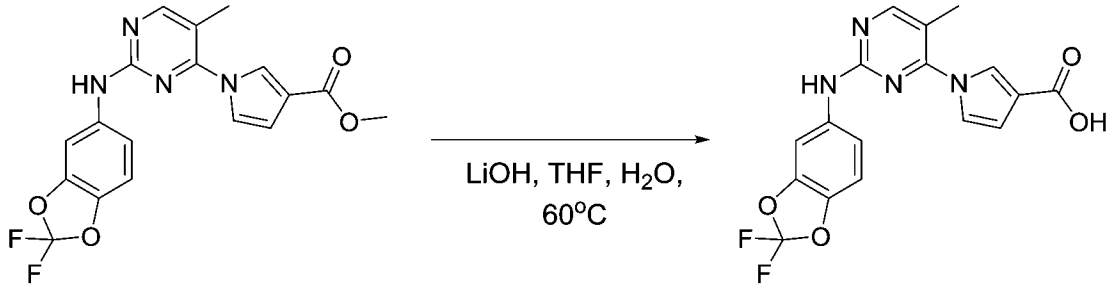
法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（1.2 g，43%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值251.05，實驗值m/z 252.3 $[M+H]^+$。

步驟3：1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯



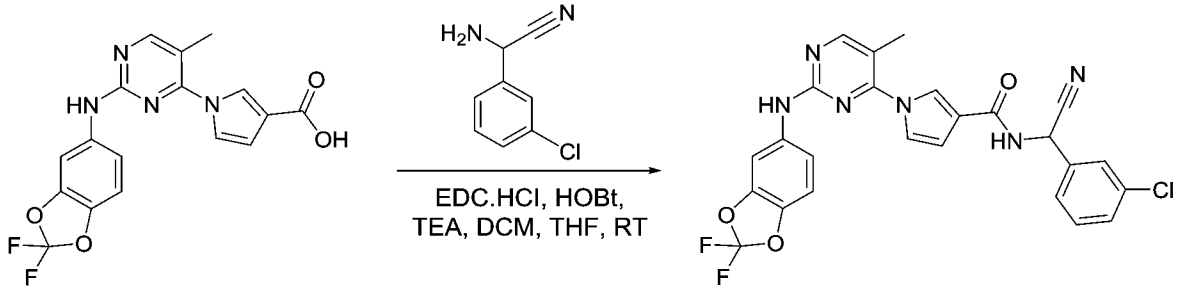
【0223】 向1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（3.1 g，12.31 mmol）於二噁烷（20 mL）中之溶液中添加碳酸鉀（2.549 g，18.47 mmol）、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘（0.766 g，1.231 mmol）及2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-胺（2.23 g，12.92 mmol）。用氬使反應混合物脫氣15分鐘，隨後添加參(二亞苯甲基丙酮)-二鈀(0)（0.563 g，0.615 mmol）。在密封玻璃管中，在100℃下將所得混合物攪拌9小時。在矽藻土上過濾反應混合物，並減壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於水中，用乙酸乙酯萃取，並用水及鹽水洗滌合併之有機相。合併之有機相經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（2.3 g，48%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 與$CDCl_3$峰合併, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值388.10，實驗值m/z 389.3 $[M+H]^+$。

步驟4：1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸



【0224】 向1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（1.0 g，2.5 mmol）於THF（40 mL）及水（20 mL）中之溶液中添加單水合氫氧化鋰（0.648 g，15.4 mmol）。在70℃下，將所得混合物加熱至回流12小時。將反應混合物冷卻且接著減壓濃縮，並藉由添加1N HCl將其調至約pH 6。將固體過濾並用正戊烷及乙醚洗滌，得到呈白色固體狀之1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸（0.85 g，88%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.98 (br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 2H), 7.36 (d, 2H *J*=8 Hz), 7.0 (d, 1H *J*=8.4 Hz), 6.69 (s, 1H), 2.38 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值374.08，實驗值m/z 375.1 $[M+H]^+$。

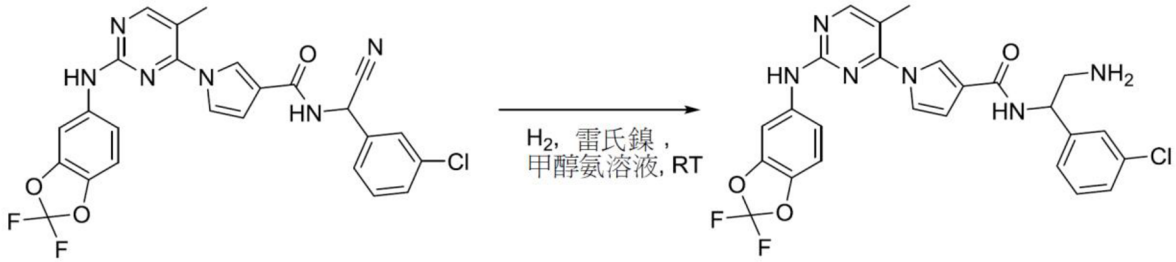
步驟5：*N*-((3-氯苯基)(氰基)甲基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺



【0225】 在氮氣氛圍下，向1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸（0.2 g，0.53 mmol）於DCM（15 mL）及THF

（3 mL）中之溶液中添加三乙胺（0.2 mL，1.6 mmol），並將混合物攪拌5分鐘。接著，向混合物中添加2-胺基-2-(3-氯苯基)乙腈（0.1 g，0.64 mmol）、EDC（0.2 g，1.06 mmol）及HOBt（0.021 g，0.16 mmol）。在室溫下，將所得混合物攪拌隔夜。用水中止反應混合物，並用DCM萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之*N*-((3-氯苯基)(氰基)甲基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（0.1 g，36%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.4 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.0-6.99 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.4 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值522.10，實驗值m/z 523.2 $[M+H]^+$，HPLC純度98.03%。

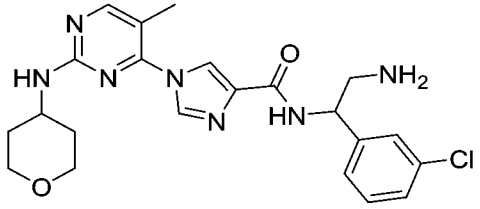
步驟6：*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[I][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺



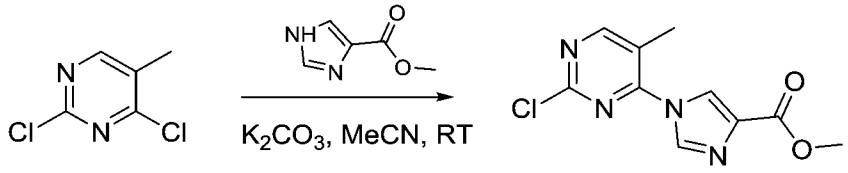
【0226】 在0℃下，向*N*-(3-氯苯基)(氰基)甲基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（0.1 g，0.191 mmol）於甲醇（10 mL）中之溶液中添加甲醇氨溶液（20 mL），隨後添加雷氏鎳（0.05 g）。在室溫下，使用球囊，在氫氣氛圍下，將所得反應混合物攪拌隔夜。在矽藻土上過濾反應混合物，並減壓蒸發濾液。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-

甲醯胺（0.03 g，30%）。1HNMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 與CDCl3峰合併, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值526.13，實驗值m/z 527.5 $[M+H]^+$。

實施例7：*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#225）

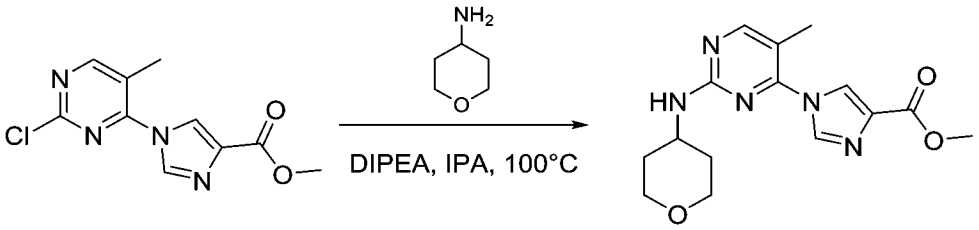


步驟1：1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



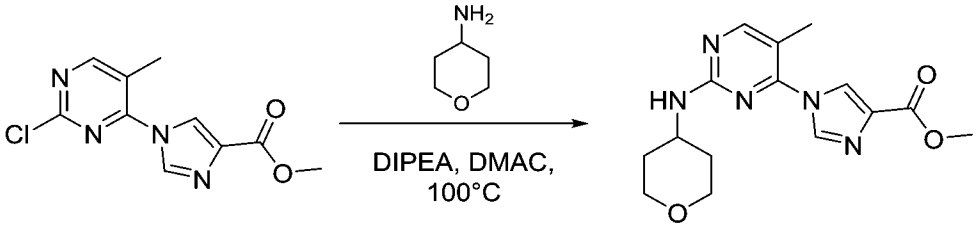
【0227】 向1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（10.37 g，74.0 mmol）於乙腈（200 mL）中之溶液中添加2,4-二氯-5-甲基嘧啶（10 g，61.7 mmol）及碳酸鉀（25.5 g，185.2 mmol），且接著在惰性氛圍下，在室溫下將混合物攪拌16小時。用水中止反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。用水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（11 g，75%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值252.04，實驗值m/z 253.2 $[M+H]^+$。

步驟2：1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



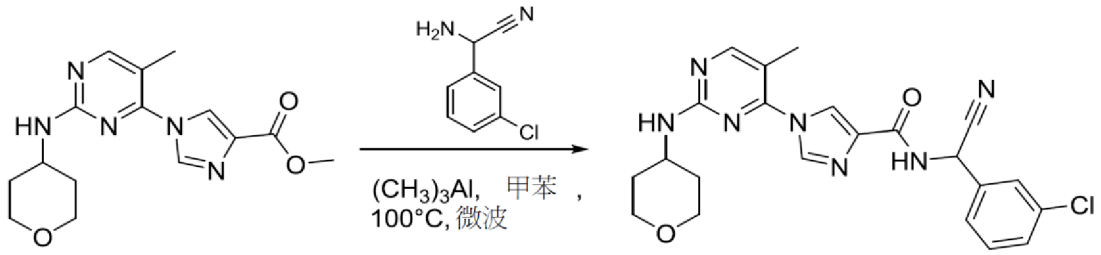
【0228】 向1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸酯（5 g，19.7 mmol）於異丙醇（30 mL）中之溶液中添加DIPEA（7.658 g，59.0 mmol）及四氫-2H-哌喃-4-胺（2.402 g，23.0 mmol）。在密封玻璃管中，在100℃下將所得混合物攪拌17小時。將反應混合物冷卻至室溫，並形成晶體。將晶體過濾，用己烷洗滌，並在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（5.2 g，83%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H)，LC-MS精確質量計算值317.15，實驗值m/z 318.2 $[M+H]^+$。

【0229】 替代地，1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯可如下製備：



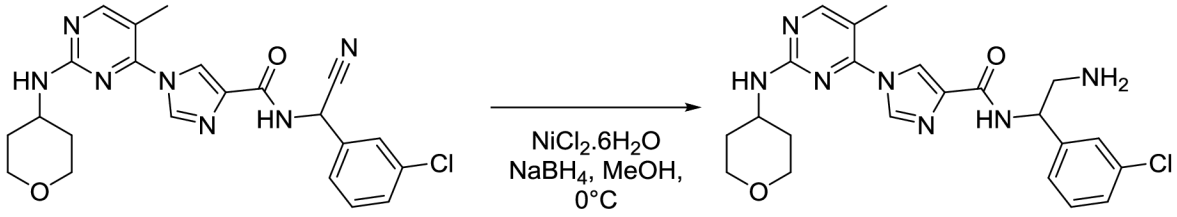
【0230】 將N,N-二甲基乙醯胺（DMAC）（4.6 L）、1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸酯（1150 g，4.55 mol）、DIPEA（3.2 L）及四氫-2H-哌喃-4-胺鹽酸鹽（940 g，6.83 mol）依序裝入反應器中。在100℃下加熱所得混合物並攪拌，直至反應混合物中1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸酯之HPLC含量≤ 5%。將混合物冷卻，將水裝入反應器中並在15-18℃下攪拌混合物。接著，將混合物冷卻並在3-10℃下攪拌。藉由過濾收集固體，用水洗滌濾餅並乾燥，得到1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯。

步驟3：*N*-((3-氯苯基)(氰基)甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



【0231】 向1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.500 g，1.57 mmol）於甲苯（20 mL）中之溶液中添加2-胺基-2-(3-氯苯基)乙腈（0.392 g，2.3 mmol）及三甲基鋁（2M於甲苯中之溶液；1.96 mL，2.5 eq）。在CEM微波中，在100℃下將所得混合物攪拌1小時。用水中止反應混合物，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用冷水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，用甲醇/DCM作為洗提液純化兩次，得到呈黃色固體狀之*N*-((3-氯苯基)(氰基)甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.29 g）。LC-MS精確質量計算值451.15，實驗值m/z 452.2 $[M+H]^+$。

步驟4：*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺

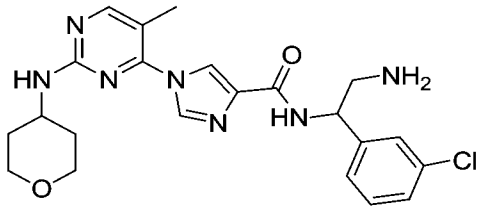


【0232】 在惰性氛圍下，在0℃下向*N*-((3-氯苯基)(氰基)甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.700 g，1.54 mmol）於甲醇（15 mL）中之溶液中添加六水合二氯化鎳（0.552 g，2.3 mmol），且接著

攪拌混合物，獲得澄清溶液。在0℃下，向反應混合物中緩慢添加硼氫化鈉（0.175 g，4.6 mmol）且接著在0℃下，將混合物攪拌10分鐘。將反應混合物經矽藻土過濾並減壓蒸發濾液。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/二氯甲烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（外消旋混合物）（0.050 g，7%），將其直接用於手性HPLC分離。所獲得的以類似方式製備之獨立批料的數據：1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.53 (d, *J* = 8 Hz 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 4.98-4.88 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 3H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值455.18，實驗值m/z 456.5 $[M+H]^+$。

實施例8a：鏡像異構物#1，(*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺；及

實施例8b：鏡像異構物，(*R*)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（分別為化合物#225a及化合物#225b）



【0233】 將外消旋*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（50 mg）溶解於1 mL之50:50甲醇/DCM中，並使用Chiralpak® IA管柱[250 mm × 4.6 mm × 5 μm]，用含0.01%二乙胺之異丙醇（100%）作為移動相，以流動速率1 mL/min進行手性HPLC純化。分開收集兩種鏡像異構物之洗提部分並分開蒸發該等洗提部分，得到12 mg（48%回收率）先洗提之鏡像異構物，即鏡像異構物#1（(*S*)，化合物#225a），以及10 mg

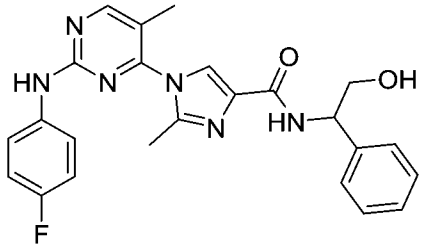
（40%回收率）第二洗提之鏡像異構物，即鏡像異構物#2（(*R*)，化合物#225b），分別為>98.1% ee及>98.7% ee。

【0234】 **實施例8a，化合物#225a（鏡像異構物#1，**(*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺）：1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 4.97 (br s, 1H), 3.84-3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, *J* =11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值455.18，實驗值m/z 456.2 $[M+H]^+$。

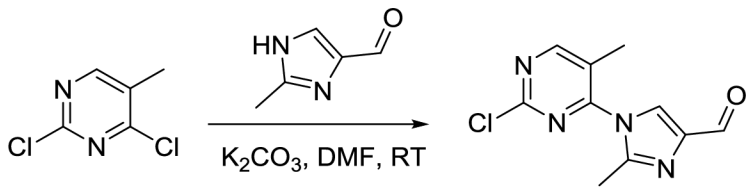
【0235】 **實施例8b，化合物#225b（鏡像異構物#2，**(*R*)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺）：1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.02-4.91 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.4 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值455.18，實驗值m/z 456.2 $[M+H]^+$。

通用流程5之代表性實施例：

實施例9：1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#153）

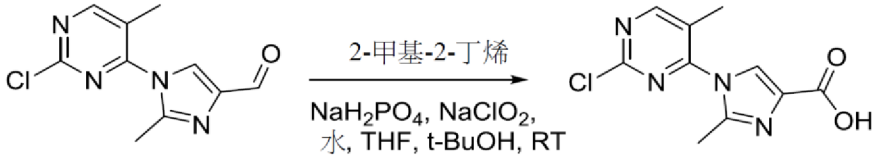


步驟1：1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醛



【0236】 在室溫下，將2,4-二氯-5-甲基嘧啶（2.50 g，15.33 mmol）、2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醛（1.85 g，16.87 mmol）及碳酸鉀（4.65 g，33.74 mmol）於DMF（30 mL）中之混合物攪拌18小時。將混合物用水（100 mL）稀釋並用乙酸乙酯（3 × 100 mL）萃取。有機層經硫酸鈉脫水並減壓蒸發，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法（100-200目），使用80-90%乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醛（0.5 g，15%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.76 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.22 (s, 3H)。LC-MS:精確質量計算值236.05，實驗值m/z 237.07 $[M+H]^+$，純度：99.23%。

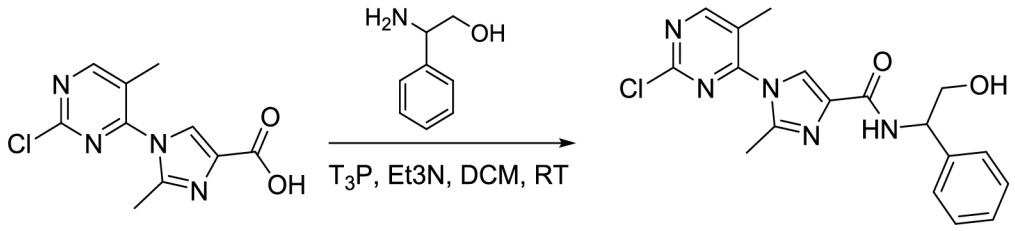
步驟2：1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲基-1H-咪唑-4-甲酸



【0237】 在室溫下，向1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醛（0.5 g，2.11 mmol）於第三丁醇（1.5 mL）及THF（7 mL）中之溶液中添加2-甲基-2-丁烯。向該混合物中緩慢添加亞氯酸鈉（1.87 g，20.7 mmol）及二氫磷酸鈉（1.5 g，12.28 mmol）於水（5 mL）中之溶液。TLC顯示反應完成後，將混合物用水（25 mL）稀釋並用乙酸乙酯（2 × 10 mL）洗滌。真空濃縮水層並用含10%甲醇之DCM（3 × 50 mL）萃取。減壓濃縮有機層，得到呈白色固體狀之1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲酸（0.70 g）。LC-MS精確質量計算值252.04，實驗值m/z 253.0 $[M+H]^+$。

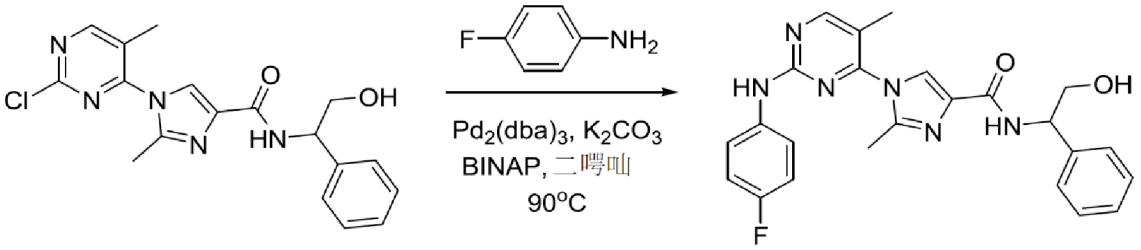
步驟3：1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醯

胺



【0238】 向1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲酸（0.5 g，1.98 mmol）及三乙胺（0.5 mL，3.96 mmol）於DCM中之溶液中緩慢添加(DL)-2-胺基-2-苯基乙-1-醇（0.288 g，2.18 mmol）。向該混合物中添加T3P（2.5 mL，3.96 mmol，50%於乙酸乙酯中之溶液）並在室溫下將混合物攪拌18小時。TLC顯示反應完成後，藉由添加水（30 mL）中止混合物。將混合物用DCM（3 × 30 mL）萃取，並將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水並減壓蒸發。將殘餘物藉由急驟矽膠層析法（230-400目），使用5% MeOH/DCM作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.580 g，79%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.95 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.33-7.34 (m, 3H), 7.22-7.21 (m, 1H), 5.02-4.98 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值371.11，實驗值m/z 372.0 $[M+H]^+$。

步驟4：1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-4-甲醯胺

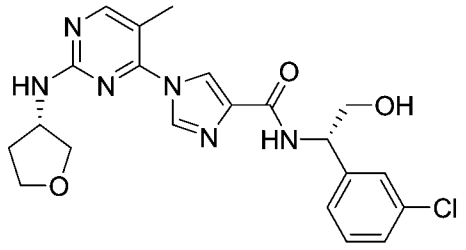


【0239】 在一個玻璃管中，用氬氣將1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.5 g，1.42 mmol）、4-氟苯胺（0.173 g，

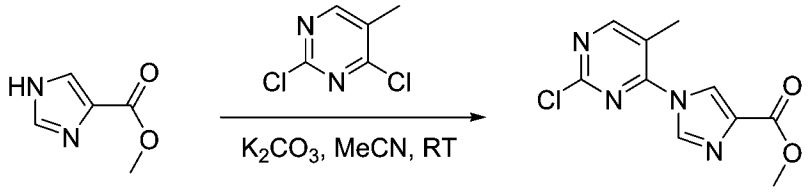
1.56 mmol）及碳酸鉀（0.39 g，2.84 mmol）於二噁烷（20 mL）中之混合物吹掃10分鐘。將參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)（0.130 g，0.142 mmol）及BINAP（0.0.089 g，0.142 mmol）添加至反應混合物中，再用氬氣吹掃10分鐘。在密封玻璃管中，在90℃下將混合物加熱6小時。反應完成後，將反應混合物冷卻，用水稀釋並用乙酸乙酯（3 × 100 mL）萃取。有機層經硫酸鈉脫水並蒸發，並將殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析法（230-400目），使用80%乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)-2-甲基-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.109 g，17%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值446.19，實驗值m/z 447.52 $[M+H]^+$，純度：96.12%。

通用流程6之代表性實施例：

實施例10：*N*-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#192）



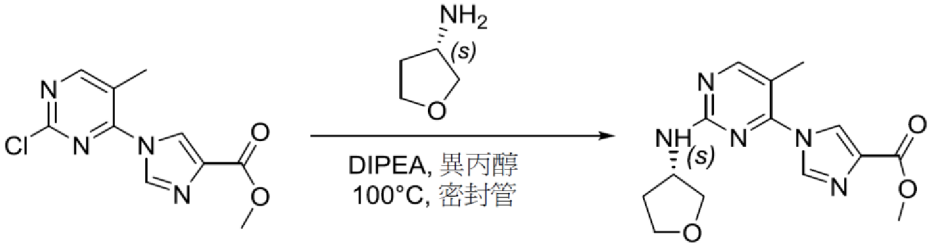
步驟1：1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



【0240】 向1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（7 g，42.9 mmol）於乙腈（50 mL）中之

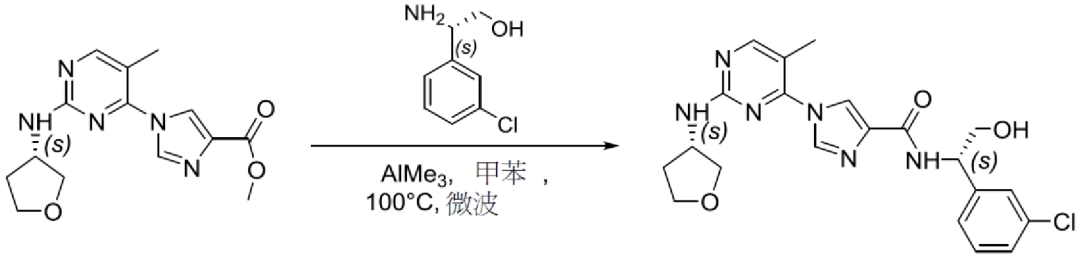
經攪拌溶液中添加碳酸鉀（11.87 g，85.88 mmol）。在室溫下，攪拌混合物且接著添加2,4-二氯-5-甲基嘧啶（5.41 g，42.9 mmol），並在室溫下將混合物攪拌隔夜。將混合物與水（50 mL）組合並用乙酸乙酯（3 × 150 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，且將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（4.5 g，41%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值252.04，實驗值m/z 253.2 $[M+H]^+$。

步驟2：(*S*)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



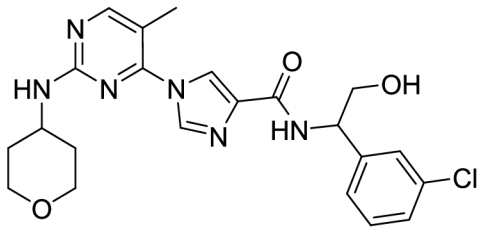
【0241】 向1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.6 g，2.37 mmol）於異丙醇（30 mL）中之溶液中添加(*S*)-四氫呋喃-3-胺（0.310 g，3.56 mmol）及DIPEA（1.53 g，11.8 mmol），並在密封玻璃管中，在100℃下將混合物攪拌36小時。將混合物冷卻且接著減壓濃縮，用水（50 mL）稀釋並用乙酸乙酯（2 × 100 mL）萃取。將有機層用鹽水（5 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之(*S*)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.45 g，63%產率）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=2.4 Hz, 2H,), 5.47 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.0-3.88 (m, 5H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H)；LC-MS精確質量計算值303.13，實驗值m/z 304.4 $[M+H]^+$。

步驟3：*N*-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺

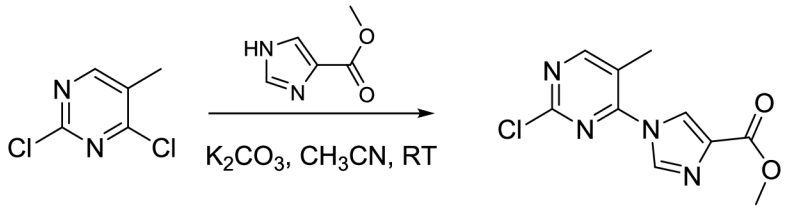


【0242】 在CEM微波小瓶中，在0℃下向(*S*)-1-(5-甲基-2-(四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.45 g，1.48 mmol）於甲苯（25 mL）中之經攪拌溶液中添加(*S*)-2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（0.509 g，2.96 mmol）及三甲基鋁（2M於甲苯中之溶液；2.2 mL，4.45 mmol）。將該小瓶密封並在CEM微波中，在100℃下將反應混合物攪拌2小時。將混合物冷卻，用水中止並用乙酸乙酯（3 × 200 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之*N*-(*S*)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(*S*)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.23 g，35%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H) 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 15.6 Hz, 3H), 5.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 3H), 3.55-3.28 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H)。LC-MS精確質量計算值442.15，實驗值m/z 443.5 $[M+H]^+$。HPLC純度99.2%，手性HPLC純度99.7%；mp 117℃。

實施例11：*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#201）

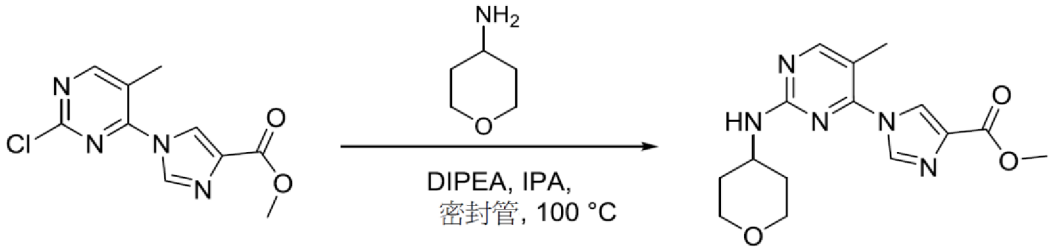


步驟1：1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



【0243】 向1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（2.32 g，18.4 mmol）於乙腈（75 mL）中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀（5.08 g，36.8 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌5分鐘，接著添加2,4-二氯-5-甲基嘧啶（2 g，18.4 mmol）。在室溫下，將所得混合物攪拌隔夜。用水（50 mL）中止混合物並用乙酸乙酯（3 × 150 mL）萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（53.7%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值252.04，實驗值m/z 253.1 $[M+H]^+$。

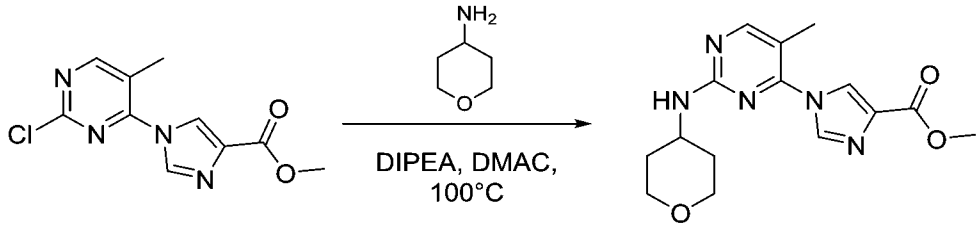
步驟2：1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



【0244】 向1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸酯（0.27 g，1.07 mmol）於異丙醇（5 mL）中之溶液中添加DIPEA（0.58 mL，3.21 mmol）及四氫

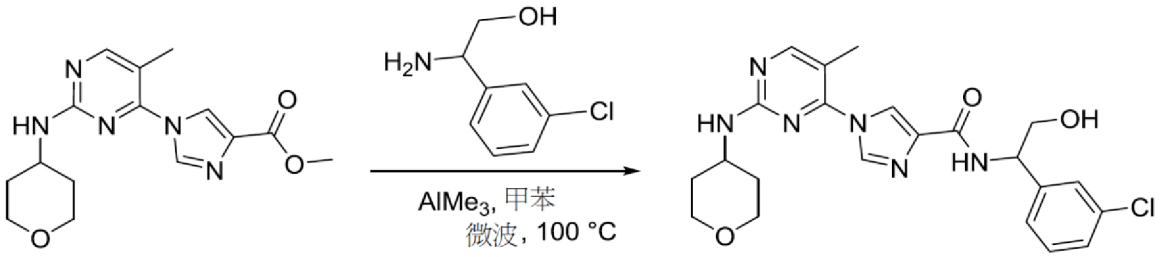
-2H-哌喃-4-胺（0.16 mL，1.60 mmol）。在密封玻璃管中，在100℃下將所得混合物攪拌20小時。用水（10 mL）中止反應混合物，並用乙酸乙酯（50 mL）萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之1-(5-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.25 g，76%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (t, *J*=10 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.80 (d, *J*=10.4 Hz, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值317.15，實驗值m/z 318.4 $[M+H]^+$。

【0245】 替代地，1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯可如下製備：



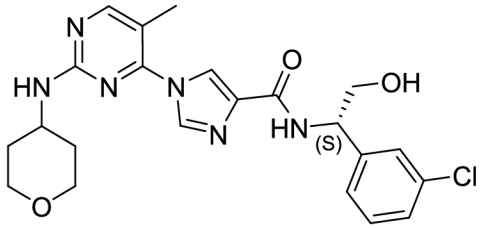
【0246】 將N,N-二甲基乙醯胺（DMAC）（4.6 L）、1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸酯（1150 g，4.55 mol）、DIPEA（3.2 L）及四氫-2H-哌喃-4-胺鹽酸鹽（940 g，6.83 mol）依序裝入反應器中。在100℃下加熱所得混合物並攪拌，直至反應混合物中1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸酯之HPLC含量≤ 5%。將混合物冷卻，將水裝入反應器中並在15-18℃下攪拌混合物。接著，將混合物冷卻並在3-10℃下攪拌。藉由過濾收集固體，用水洗滌濾餅並乾燥，得到1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（1224 g，85%）。

步驟3：*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



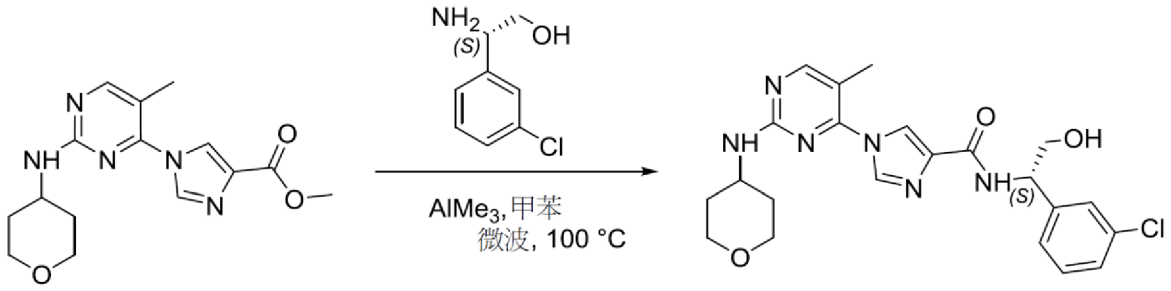
【0247】 向1-(5-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.1 g，0.315 mmol）於甲苯（10 mL）中之溶液中添加2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（0.10 g，0.63 mmol）及三甲基鋁（2M於甲苯中之溶液；0.78 mL，1.57 mmol）。在CEM微波中，在100℃下將所得混合物攪拌1.5小時。將混合物冷卻，且接著用水（10 mL）中止並用乙酸乙酯（50 mL）萃取。將有機層用水（10 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.12 g，86%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 5.05-4.98 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 3H), 3.71 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值456.17，實驗值m/z 457.5 $[M+H]^+$；HPLC純度99.53%。

實施例12：(*S*)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#211）



【0248】 **步驟1及步驟2：**以下程序類似於實施例11中所描述之程序。

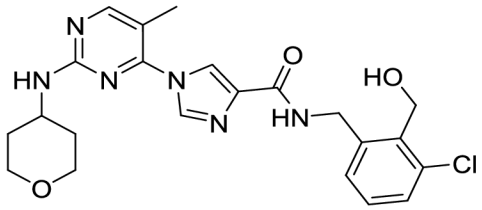
步驟3：(*S*)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



【0249】 向1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.07 g，0.22 mmol）於甲苯（2 mL）中之溶液中添加(*S*)-2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（0.075 g，0.44 mmol）及三甲基鋁（2M於甲苯中之溶液；0.22 mL，0.44 mmol）。在CEM微波中，在100℃下將所得混合物攪拌1.5小時。將混合物冷卻，用水（10 mL）中止，並用乙酸乙酯（50 mL）萃取。將有機層用水（10 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化且接著，將分離之產物用正戊烷洗滌，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.060 g，60%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.29 (br s, 1H), 5.02 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3.85-3.82 (m, 3H), 3.72 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.39-3.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 1.48 (d, *J* = 8 Hz, 2H)。LC-MS精確質量計算值456.17，實驗值m/z 457.2 $[M+H]^+$；HPLC純度99.81%，手性HPLC純度99.92%；mp 145℃。

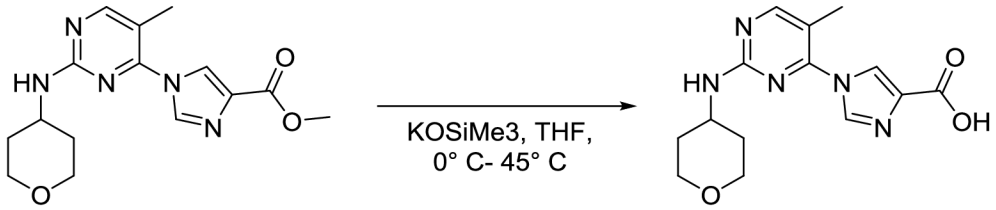
流程4及流程3中所使用之組合方法的代表性實施例：

實施例13：*N*-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#93）



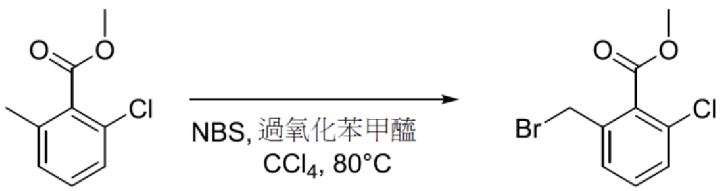
【0250】 **步驟1及步驟2：**以下程序類似於實施例11中所描述之程序。

步驟3：1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸



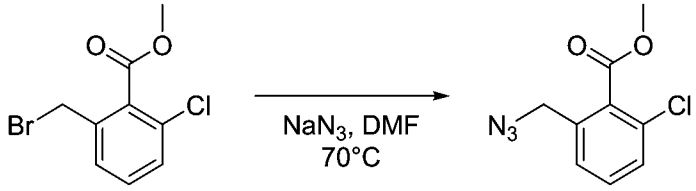
【0251】 在0℃下，向1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（1.5 g，4.731 mmol）於四氫呋喃（30 mL）中之經攪拌溶液中添加三甲基矽醇鉀（1.82 g，14.18 mmol）。在45℃下將反應混合物攪拌1.5小時。接著，用水（25 mL）中止反應混合物，並用乙酸乙酯（2 × 10 mL）洗滌。藉由添加4N HCl溶液將水層調至約pH 5-6。接著，用乙酸乙酯（3 × 60 mL）萃取水層，且減壓濃縮合併之有機層，得到呈灰白色固體狀之1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（1.2 g，84%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.47 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值303.13，實驗值m/z 304.4 $[M+H]^+$。

步驟4：2-(溴甲基)-6-氯苯甲酸甲酯



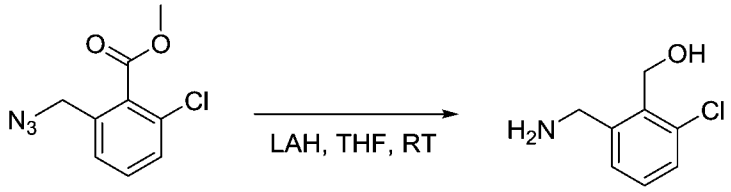
【0252】 向2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯（1 g，5.4 mmol）於四氯化碳（50 mL）中之溶液中添加*N*-溴代琥珀醯亞胺（1 g，5.9 mmol）及過氧化苯甲醯（0.131 g，0.5 mmol）。在80℃下，將所得混合物攪拌10小時。將反應混合物經由矽藻土過濾，並減壓蒸發濾液，得到2-(溴甲基)-6-氯苯甲酸甲酯（1.2 g）。LC-MS精確質量計算值261.94，實驗值m/z 263.0 $[M+H]^+$。

步驟5：2-(疊氮基甲基)-6-氯苯甲酸甲酯



【0253】 在0℃下，向2-(溴甲基)-6-氯苯甲酸甲酯（1 g，3.8 mmol）於DMF（10 mL）中之溶液中添加疊氮化鈉（0.494 g，7.6 mmol）。在70℃下，將所得混合物攪拌12小時。將反應混合物用冰冷的水（100 mL）稀釋，並用乙酸乙酯（2 × 100 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，得到2-(疊氮基甲基)-6-氯苯甲酸甲酯（1.2 g）。LC-MS精確質量計算值225.03，實驗值m/z 198.1 $[M+H-N_2]^+$。

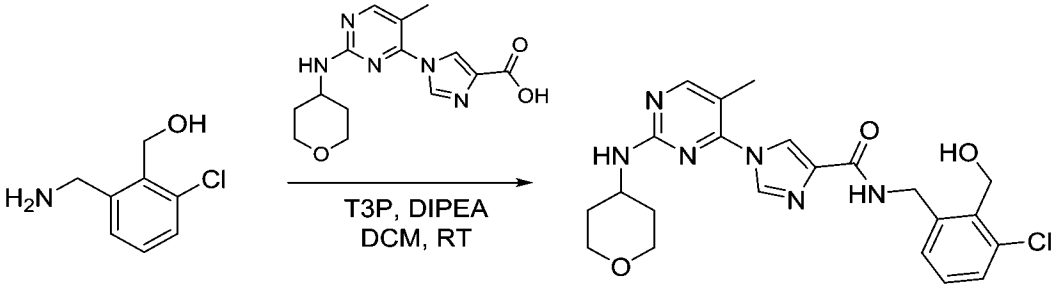
步驟6：(2-(胺基甲基)-6-氯苯基)甲醇



【0254】 在0℃下，向2-(疊氮基甲基)-6-氯苯甲酸甲酯（0.5 g，2.2 mmol）於四氫呋喃（10 mL）中之溶液中緩慢添加氫化鋰鋁（0.337 g，8.8 mmol）。在室溫下，將所得混合物攪拌12小時。將反應混合物用冰冷的水（50 mL）稀釋，並用乙酸乙酯（2 × 100 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經硫

酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，得到(2-(胺基甲基)-6-氯苯基)甲醇（0.4 g）。LC-MS精確質量計算值171.05，實驗值m/z 172.1 $[M+H]^+$。

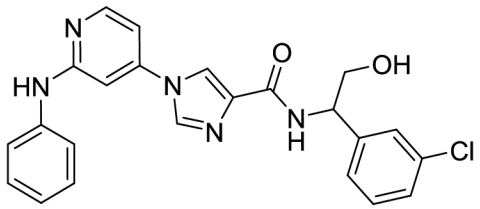
步驟7：*N*-(3-氯-2-(羥基甲基) 苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



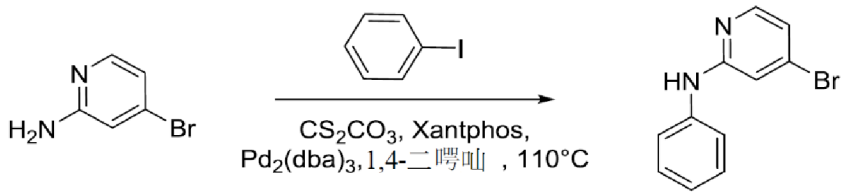
【0255】 向1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（0.1 g，0.3 mmol）於DCM（10 mL）中之溶液中添加(2-(胺基甲基)-6-氯苯基)甲醇（0.84 g，0.4 mmol）及DIPEA（0.17 mL，0.9 mmol），隨後添加T3P（0.24 mL，0.8 mmol）。在室溫下，將所得混合物攪拌6小時。將反應混合物用冰冷的水（50 mL）稀釋，並用DCM（2 × 100 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由Biotage Isolera，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.43 g，29%）。HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.62 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 4H), 5.24 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.9 (br s, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值456.17，實驗值m/z 457.0 $[M+H]^+$；HPLC純度99.05%。

通用流程7之代表性實施例：

實施例14：*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#77）

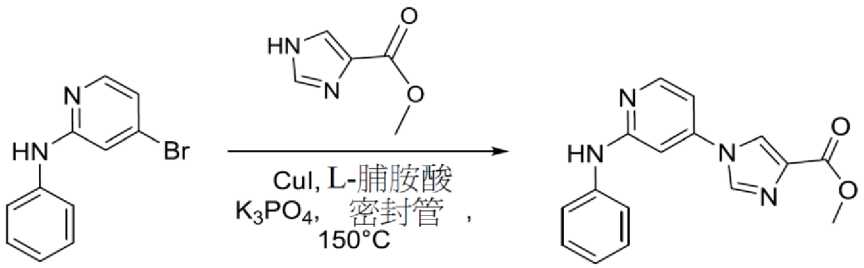


步驟1：4-溴-*N*-苯基吡啶-2-胺



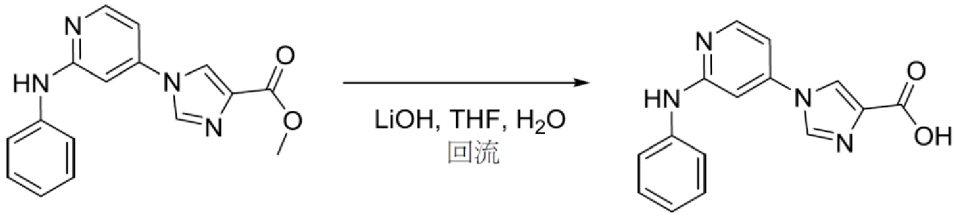
【0256】 用氬使4-溴吡啶-2-胺（1.0 g，5.7 mmol）、碘苯（2.35 g，11.56 mmol）及碳酸銫（8.82 g，24.855 mmol）於1,4-二噁烷中之溶液脫氣30分鐘，隨後添加Xantphos（0.66 g，1.156 mmol）及參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)-氯仿加合物（0.528 g，0.578 mmol）。在密封玻璃管中，在150℃下將所得混合物攪拌12小時。將反應混合物冷卻，將其與水（50 mL）組合，並用乙酸乙酯（3 × 200 mL）萃取。將合併之有機層用水（100 mL）及鹽水（50 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈黃色固體狀之4-溴-*N*-苯基吡啶-2-胺（0.81 g，56%）。LC-MS精確質量計算值247.99及249.99，實驗值m/z 251.1 $[M+H]^+$。

步驟2：1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯



【0257】 向4-溴-*N*-苯基吡啶-2-胺（0.5 g，2.00 mmol）於DMF（3 mL）中之溶液中添加1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.37 g，3.01 mmol）及磷酸鉀（2.12 g，10.00 mmol）。用氬使混合物脫氣15分鐘，隨後添加碘化銅(I)（0.076 g，0.40 mmol）及L-脯胺酸（0.046 g，0.40 mmol）。在密封管中，在150℃下將所得混合物攪拌12小時。將反應混合物冷卻並與水（30 mL）組合，並用乙酸乙酯（50 mL）萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈無色固體狀之1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.15 g，25%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H) LC-MS精確質量計算值294.11，實驗值m/z 295.2 $[M+H]^+$。

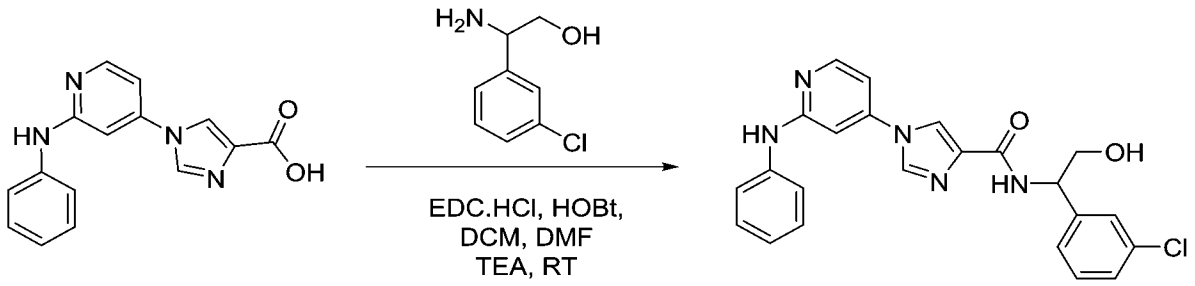
步驟3：1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸



【0258】 向1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.1 g，0.77 mmol）於THF（6 mL）及水（6 mL）中之溶液中添加單水合氫氧化鋰（0.057 g，1.36 mmol）。在室溫下，將所得混合物攪拌6小時。將混合物減壓蒸發，並藉由添加1N HCl調至約pH 6。藉由過濾取出所形成之固體，用水（5 mL）洗滌，且接著減壓乾燥，得到呈無色固體狀之1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（0.08 g，88%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H)。LC-MS精確

質量計算值280.10，實驗值m/z 281.1 $[M+H]^+$。

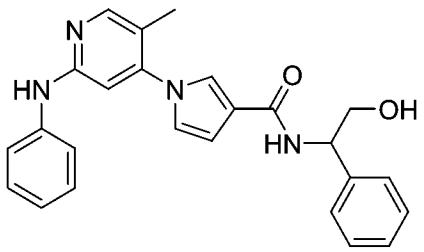
步驟4：*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



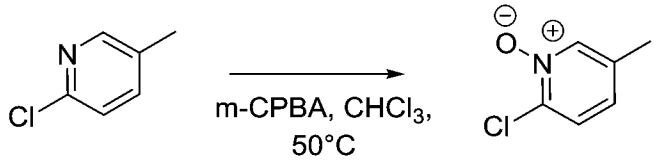
【0259】 向1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（0.04 g，0.178 mmol）於DCM（6 mL）及DMF（0.2 mL）中之溶液中添加三乙胺（0.053 mL，0.534 mmol），EDC（0.068 g，0.356 mmol）及HOBt（0.007 g，0.053 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌15分鐘且接著添加2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（0.036 g，0.213 mmol）。在室溫下，將混合物攪拌12小時。將反應混合物與水組合，並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈無色固體狀之*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.015 g，24%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.04-4.99 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H)。LC-MS精確質量計算值433.13，實驗值m/z 434.2 $[M+H]^+$。HPLC純度99.52%；mp 130.0℃。

通用流程8之代表性實施例：

實施例15：1-(2-(苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羥基乙基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（化合物#74）

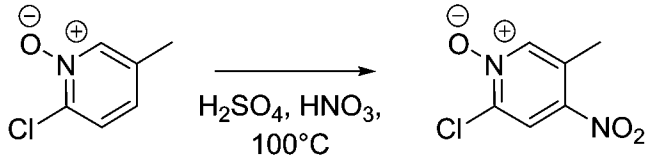


步驟1：2-氯-5-甲基吡啶1-氧化物.



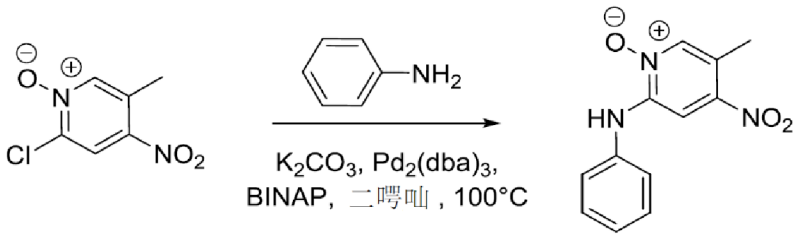
【0260】 向2-氯-5-甲基吡啶（2.0 g，15.7 mmol）於$CHCl_3$（20 mL）中之溶液中逐份添加間氯過氧苯甲酸（3.2 g，18.89 mmol），接著在50℃下，將混合物加熱16小時。將反應混合物冷卻至-10℃且固體經矽藻土過濾。蒸發濾液且藉由矽膠管柱層析法，使用80%乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到2-氯-5-甲基吡啶1-氧化物（1.9 g，84%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值143.01，實驗值m/z 144.1 $[M+H]^+$。

步驟2：2-氯-5-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物



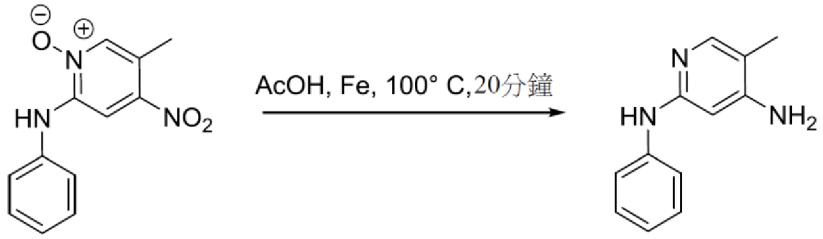
【0261】 向發煙硝酸（4.5 mL）及硫酸（6 mL）之混合物中緩慢添加2-氯-5-甲基吡啶-1-氧化物（1.4 g，9.7 mmol）。接著，在100℃下將混合物加熱2小時。將混合物冷卻至室溫，倒入碎冰中，且接著藉由添加固體碳酸鈉中和。用乙酸乙酯萃取混合物，且有機層經硫酸鈉脫水，並減壓蒸發，得到2-氯-5-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物（1.3 g，72%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.60 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值188.00，實驗值m/z 189.1 $[M+H]^+$。

步驟3：5-甲基-4-硝基-2-(苯基胺基)吡啶1-氧化物。



【0262】 用氮氣將2-氯-5-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物（0.5 g，2.6 mmol）、苯胺（0.5 g，5.3 mmol）、碳酸鉀（0.73 g，5.3 mmol）於二噁烷（10 mL）中之混合物吹掃30分鐘。將參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)（0.12 g，0.13 mmol）及BINAP（0.16 g，0.26 mmol）添加至混合物中，再用氮氣吹掃20分鐘，且接著在100℃下加熱16小時。將混合物經由矽藻土過濾，並減壓蒸發濾液。使殘餘物懸浮於水中，並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉脫水，並減壓蒸發，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法，使用60%乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到5-甲基-4-硝基-2-(苯基胺基)吡啶1-氧化物（0.4 g，56%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48 (s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29-7.25 (m, 3H), 2.50 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值245.08，實驗值m/z 246.1 $[M+H]^+$。

步驟4：5-甲基-*N*-2-苯基吡啶-2,4-二胺.



【0263】 將鐵粉（0.53 g，9.57 mmol）添加至5-甲基-4-硝基-2-(苯基胺基)吡啶-1-氧化物（0.35 g，1.42 mmol）於乙酸（7 mL）中之溶液中，並在100℃下將混合物加熱20分鐘。將混合物冷卻且接著倒入1M NaOH溶液中，並用DCM萃取。將有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，並減壓蒸發，得到5-甲基-*N*-2-苯

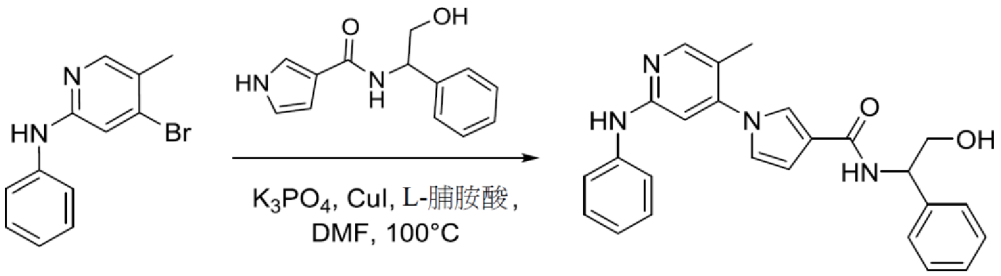
基吡啶-2,4-二胺（0.26 g，93%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.75 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J=8 Hz, 2H), 7.25 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.92 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.26 (br s, 2H), 6.07 (s, 1H), 1.93 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值199.11，實驗值m/z 200.2 $[M+H]^+$。

步驟5：4-溴-5-甲基-*N*-苯基吡啶-2-胺



【0264】 在室溫下，將溴化銅(II)（0.56 g，2.51 mmol）及亞硝酸第三丁酯（0.25 mL，3.12 mmol）於乙腈（5 mL）中之混合物攪拌30分鐘，冷卻至0℃，且接著添加5-甲基-*N*-2-苯基吡啶-2,4-二胺（0.25 g，1.25 mmol）。在室溫下，將混合物攪拌1小時。將混合物倒入水中，並用乙酸乙酯萃取。將有機層用氫氧化銨水溶液（直至藍色消失）、水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，減壓蒸發，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法，使用6%乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到4-溴-5-甲基-*N*-苯基吡啶-2-胺（0.07 g，18%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 4H), 7.04 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值262.01及264.01，實驗值m/z 265.1 $[M+H]^+$。

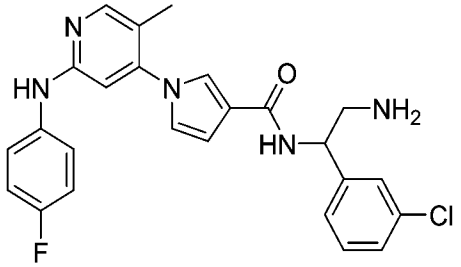
步驟6：*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺



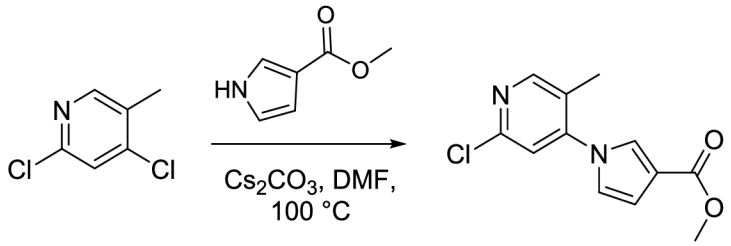
【0265】 用氮氣將4-溴-5-甲基-*N*-苯基吡啶-2-胺（0.07 g，0.26 mmol）、*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（0.07 g，0.29 mmol）、磷酸鉀（0.16 g，0.79 mmol）於DMF（2 mL）中之混合物吹掃15分鐘。將L-脯胺酸（0.006 g，0.053 mmol）及碘化銅（0.01 g，0.053 mmol）添加至反應混合物中，再用氮氣吹掃10分鐘，且接著在密封玻璃管中，在100℃下加熱16小時。將混合物冷卻並懸浮於水中，並用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉脫水並減壓蒸發，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析法，使用2%甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到*N*-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（0.04 g，40%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.04 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H) 7.29-7.22 (m, 5H), 7.19-7.08 (m, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值412.19，實驗值m/z 413.3 $[M+H]^+$。HPLC純度99.39%。

通用流程9之代表性實施例：

實施例16：*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（化合物#159）

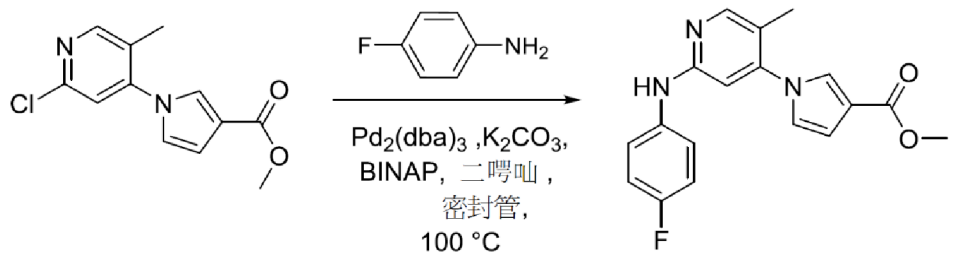


步驟1：1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯



【0266】 向1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（1.24 g，9.97 mmol）於DMF（15 mL）中之經攪拌溶液中添加碳酸銫（1.22 g，3.72 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌15分鐘，接著添加2,4-二氯-5-甲基吡啶（2 g，1.24 mmol）。在100℃下，將所得混合物加熱10小時。將混合物與水（200 mL）組合，並用乙酸乙酯（800 mL）萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈無色固體狀之1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（1.3 g，43%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.66-6.65 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值250.05，實驗值m/z 251.1 $[M+H]^+$。

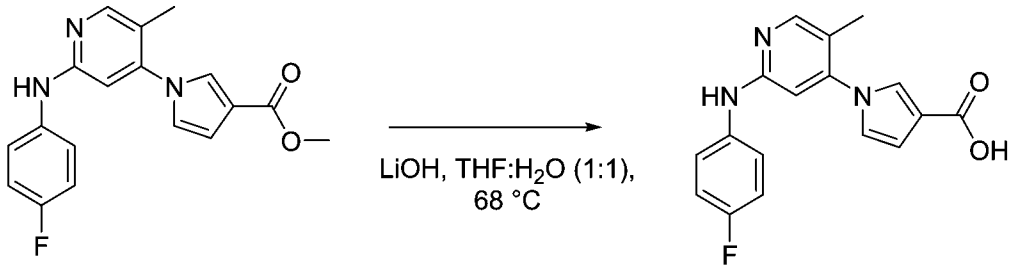
步驟2：1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯



【0267】 向1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（0.4 g，1.60 mmol）於二噁烷（10 mL）中之溶液中添加碳酸鉀（0.66 g，4.8 mmol）及4-氟苯胺（0.26 g，2.40 mmol）。用氬使混合物脫氣15分鐘，隨後添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)（0.073 g，0.08 mmol）及2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯（0.09 g，0.16 mmol）。在密封玻璃管中，在100℃下將所得混合物攪拌12小時。將混合物冷卻並用水（50 mL）中止，並用乙酸乙酯（200 mL）萃取。有機層經硫酸鈉

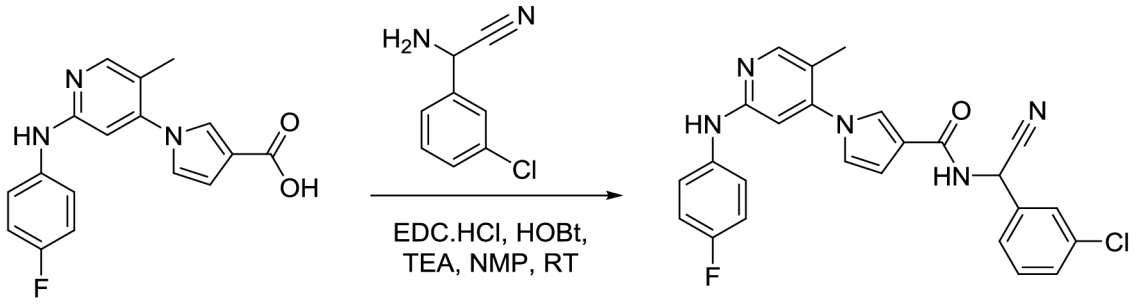
脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（0.4 g，76%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.06 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值325.12，實驗值m/z 326.2 $[M+H]^+$。

步驟3：1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸



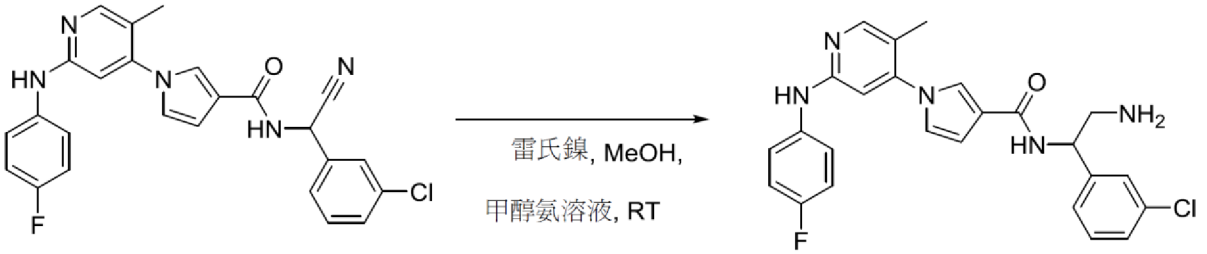
【0268】 向1-(2-(4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯（0.5 g，1.33 mmol）於THF（10 mL）及水（10 mL）中之混合物中添加單水合氫氧化鋰（0.25 g，6.15 mmol）。將所得混合物加熱至回流，保持12小時。將混合物冷卻並減壓濃縮，並藉由添加1N HCl調至約pH 6。藉由過濾取出固體，用水洗滌，並在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之1-(2-(4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸（0.45 g，94%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.12 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值311.11，實驗值m/z 312.2 $[M+H]^+$。

步驟4：*N*-((3-氯苯基)(氰基)甲基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺



【0269】 向1-(2-(4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酸(0.1 g，0.32 mmol）於NMP（5 mL）中之溶液中添加三乙胺（0.09 g，0.96 mmol）、EDC（0.12 g，0.69 mmol）及HOBt（0.013 g，0.096 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌15分鐘，且接著添加2-胺基-2-(3-氯苯基)乙腈（0.064 g，0.38 mmol）。在室溫下，將所得混合物攪拌12小時。用水（100 mL）中止反應混合物，並用乙酸乙酯（100 mL）萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈無色固體狀之*N*-(3-氯苯基)(氰基)甲基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（0.03 g，20%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.21 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (t, *J*= 8.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值459.13，實驗值m/z 460.2 $[M+H]^+$。

步驟5 ：*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺

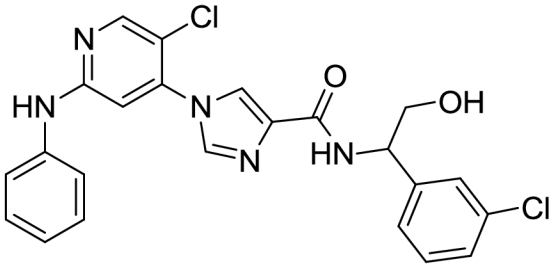


【0270】 在氬氛圍下，向*N*-(3-氯苯基)(氰基)甲基)-1-(2-(4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（0.03 g，0.065 mmol）於甲醇（15 mL）中之

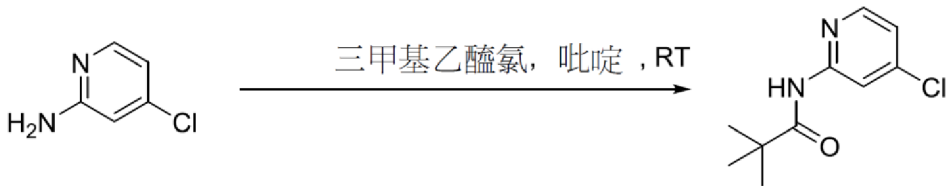
溶液中添加雷氏鎳（約0.05 g），且接著添加甲醇氨溶液（10 mL）。在室溫下，使用球囊在H_2氛圍下將所得混合物攪拌12小時。將反應混合物經由矽藻土過濾，用甲醇（100 mL）洗滌，並減壓蒸發濾液。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈無色固體狀之*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺（0.015 g，50%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (br s, 2H), 2.14 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值463.16，實驗值m/z 464.5 $[M+H]^+$, HPLC純度99.71%, mp 118.1℃。

通用流程10之代表性實施例：

實施例17：1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#106）



步驟1：(4-氯吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



【0271】 向4-氯吡啶-2-胺（1.5 g，1.16 mmol）於吡啶（15 mL）中之經攪拌溶液中添加三甲基乙醯氯（1.688 g，1.4 mmol）。在室溫下，將混合物攪拌隔夜。將混合物與水（20 mL）組合並用乙酸乙酯（3 × 40 ml）萃取。將合併之有

機層經硫酸鈉脫水，接著減壓蒸發並藉由鹼性氨水梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之三級-*N*-(4-氯吡啶-2-基)三甲基乙醯胺（1.7 g，69%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

步驟2：(4,5-二氯吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯



【0272】 向*N*-(4-氯吡啶-2-基)三甲基乙醯胺（1.6 g，7.5 mmol）於乙腈（40 mL）中之經攪拌溶液中添加*N*-氯代琥珀醯亞胺（5.02 g，3.76 mmol）。在回流下，將混合物攪拌隔夜。將混合物冷卻，將其與水（10 mL）組合，並用乙酸乙酯（3 × 50 mL）萃取。將合併之有機層經硫酸鈉脫水，接著減壓蒸發並藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之*N*-(4,5-二氯吡啶-2-基)三甲基乙醯胺（1.3 g，70%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 1.32 (s, 9H)。

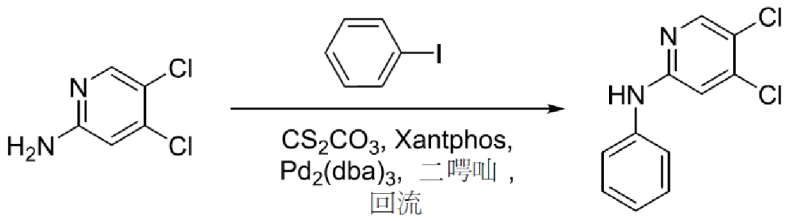
步驟3：4,5-二氯吡啶-2-胺



【0273】 在100℃下，將*N*-(4,5-二氯吡啶-2-基)三甲基乙醯胺（1.25 g，5.04 mmol）於6N HCl（20 mL）中之混合物攪拌10小時。將混合物冷卻，將其與水（20 mL）組合，並藉由添加碳酸氫鈉溶液（20 mL）鹼化。將混合物用乙酸乙酯（3 × 40 mL）萃取，且合併之有機層經硫酸鈉脫水，接著減壓蒸發並藉由梯

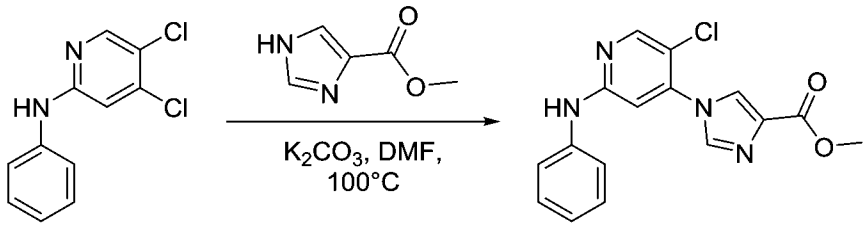
度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之4,5-二氯吡啶-2-胺（0.7 g，85%）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.48 (br s, 2H)。LC-MS精確質量計算值161.98，實驗值m/z 162.8 $[M+H]^+$。

步驟4：4,5-二氯-*N*-苯基吡啶-2-胺



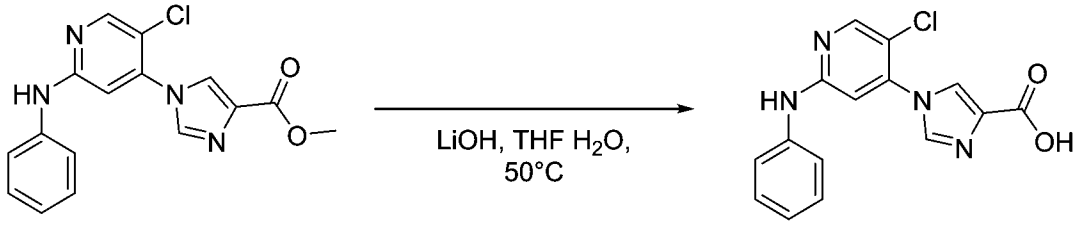
【0274】 向4,5-二氯吡啶-2-胺（0.1 g，0.61 mmol）於二噁烷（5 mL）中之經攪拌溶液中添加碘苯（0.25 g，1.22 mmol）、碳酸銫（0.597 g，1.83 mmol）及Xantphos（4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃；0.035 g，0.06 mmol）。用氬使混合物脫氣10分鐘，接著添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)（0.029 g，0.03 mmol），並再用氬將混合物脫氣10分鐘。在100℃下，將混合物攪拌3小時。將混合物冷卻，減壓濃縮，用水（10 mL）稀釋並用乙酸乙酯（3 × 50 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/己烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之4,5-二氯-*N*-苯基吡啶-2-胺（82 mg，56%產率）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.51 (br s, 1H)。LC-MS精確質量計算值238.01，實驗值m/z 239.1 $[M+H]^+$。

步驟5：1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



【0275】 向4,5-二氯-*N*-苯基吡啶-2-胺（0.3 g，1.25 mmol）於DMF（7 mL）中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀（0.867 g，6.2 mmol）。在室溫下，將混合物攪拌15分鐘，接著添加1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.159 g，1.25 mmol），並在100℃下將混合物攪拌10小時。將混合物冷卻，將其與水（40 mL）組合並用乙酸乙酯（3 × 100 mL）萃取。將合併之有機層經硫酸鈉脫水，接著減壓蒸發，且將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（103 mg，25%產率）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.3 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 6.96 (t, *J*=8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值328.07，實驗值m/z 329.1 $[M+H]^+$。

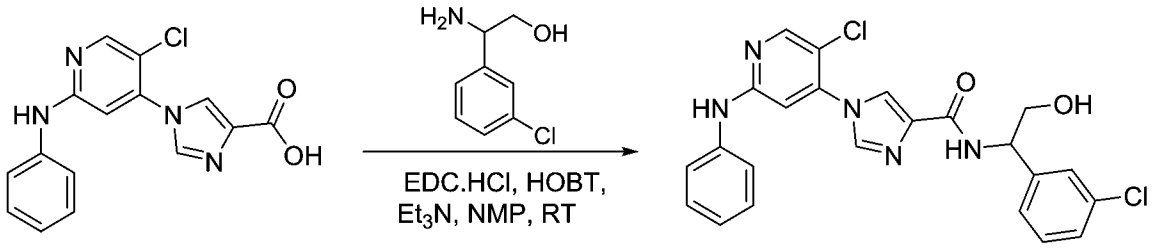
步驟4：1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸



【0276】 向1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.075 g，0.22 mmol）於THF（14 mL）及水（4 mL）中之經攪拌混合物中添加單水合氫氧化鋰（0.039 g，0.91 mmol）。在50℃下，將反應混合物攪拌隔夜。減壓濃縮該混合物，並藉由添加1N HCl中和至約pH 7。藉由過濾取出所形成之固體，得到呈灰色固體狀之1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（35 mg，49%產率）。1HNMR (400 MHz, DMSO): δ 9.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H),

7.61 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.29 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值314.06，實驗值m/z 315.1 $[M+H]^+$。

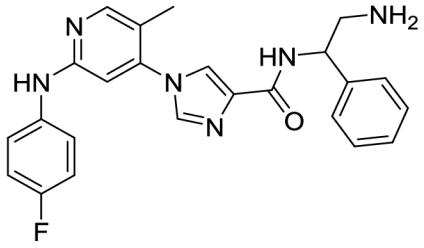
步驟7：1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



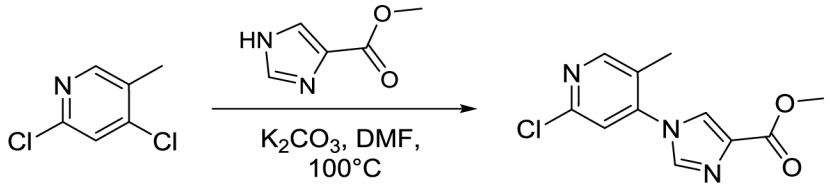
【0277】 向1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（0.035 g，0.11 mmol）於NMP（1.5 mL）中之經攪拌溶液中添加EDC（0.065 g，0.33 mmol）、HOBt（0.005 g，0.033 mmol）、三乙胺（0.02 mL，0.22 mmol）及2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（0.022 g，0.13 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌隔夜。將混合物用水（10 mL）稀釋並用乙酸乙酯（3 × 15 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，並減壓蒸發。將粗殘餘物藉由製備型TLC，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（19 mg，36%產率）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 5.02-5.01 (m, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H)。LC-MS精確質量計算值467.09，實驗值m/z 468.1 $[M+H]^+$；HPLC純度99.88%。

通用流程11之代表性實施例：

實施例18：*N*-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#191）

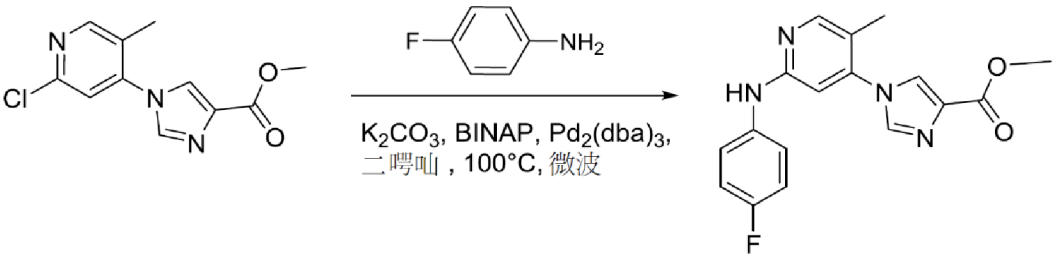


步驟1：1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



【0278】 向2,4-二氯-5-甲基吡啶（1.285 g，7.93 mmol）於DMF（15 mL）中之溶液中添加1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（1 g，7. 93 mmol）及K_2CO_3（5.476 g，39.68 mmol），且接著在100℃下，將混合物攪拌6小時。將混合物冷卻並用水稀釋，並藉由過濾取出所形成之固體並乾燥，得到粗產物。將粗產物藉由Biotage Isolera（使用50%乙酸乙酯/己烷作為洗提液）純化，得到1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.670 g，34%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值251.05，實驗值m/z 252.1 $[M+H]^+$。

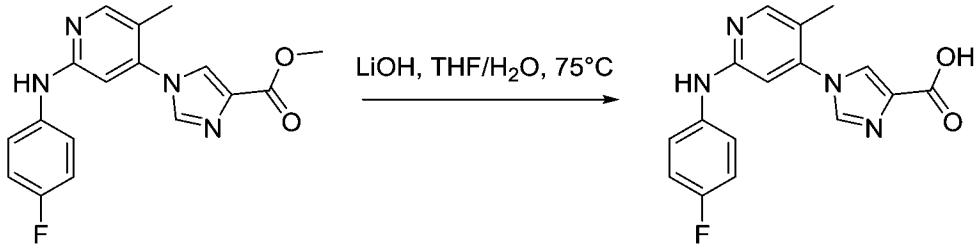
步驟2：1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯



【0279】 向1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯（0.4 g，1.59 mmol）於二噁烷（10 mL）中之溶液中添加4-氟苯胺（0.353 g，3.18 mmol）及K_2CO_3（0.439 g，3.18 mmol）。用氬使反應混合物脫氣，接著添加參(二亞苯甲基

丙酮)二鈀(0)（0.072 g，0.079 mmol）及BINAP（0.099 g，0.15 mmol），且接著在CEM微波系統中，在100℃下，將混合物加熱1小時。將混合物冷卻，用水稀釋，並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由管柱層析法（使用4%甲醇/DCM作為洗提液）純化，得到1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯（0.4 g，77%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值326.12，實驗值m/z 327.2 $[M+H]^+$。

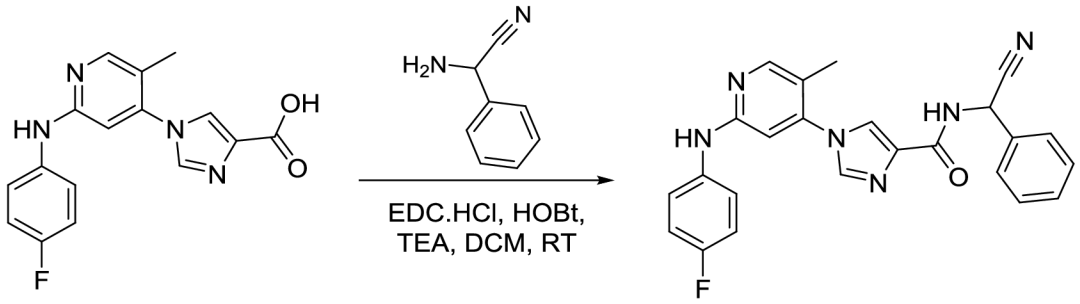
步驟3：1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸



【0280】 向1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.450 g，1.38 mmol）於THF（12 mL）中之溶液中添加於水（8 mL）中之LiOH（0.289 g，6.90 mmol）。在回流下，將混合物攪拌隔夜，並將混合物冷卻，減壓濃縮，並藉由添加2N HCl中和。將反應混合物用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機相經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，得到1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（0.210 g，49%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.0 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.09 (t, *J*=17.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), LC-MS精確質量計算值312.10，實驗值m/z 313.1 $[M+H]^+$。

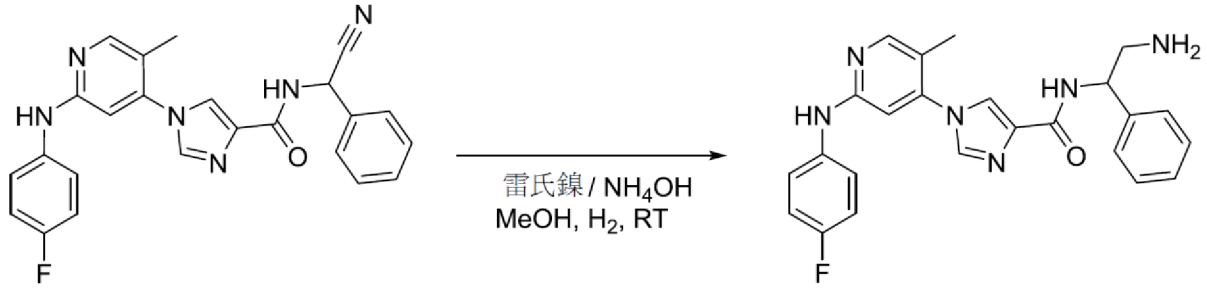
步驟4：*N*-(氰基(苯基)甲基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-

甲醯胺



【0281】 向1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（0.2 g，0.0641 mmol）於DCM（16 mL）中之溶液中添加2-胺基-2-苯基乙腈（0.151 g，0.0769 mmol）、EDC（0.345 g，0.128 mmol）、HOBt（0.040 g，0.019 mmol）及TEA（0.194 g，0.192 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌24小時。用水中止反應混合物並用乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，得到粗產物。將粗產物藉由Biotage Isolera（使用6%甲醇/DCM作為洗提液）純化，得到*N*-(氰基(苯基)甲基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（0.040 g，15%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H,), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7.45-7.34 (m, 4H), 7.09 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.08 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值426.16，實驗值m/z 427.2 $[M+H]^+$。

步驟5：*N*-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺

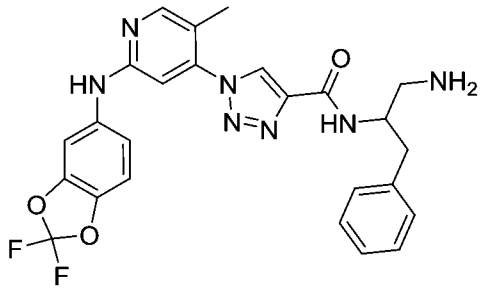


【0282】 向*N*-(氰基(苯基)甲基)-1-(2-(4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-

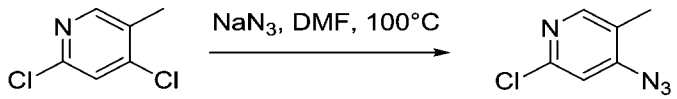
1*H*-咪唑-4-甲醯胺（0.04 g，0.0094 mmol）於甲醇（5 mL）中之溶液中添加雷氏鎳（0.060 g）及氫氧化銨（5 mL）。在室溫下，使用球囊在氫氣氛圍下將所得反應混合物攪拌6小時。將反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌，並減壓蒸發濾液。將殘餘物藉由製備型TLC（使用3.5%甲醇/DCM作為洗提液）純化，得到所需產物（0.010 g，25%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值430.19，實驗值m/z 431.5 $[M+H]^+$, HPLC純度98.54%，mp 154.7℃。

通用流程12之代表性實施例：

實施例19：*N*-(1-氰基-2-苯基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺（化合物#134）



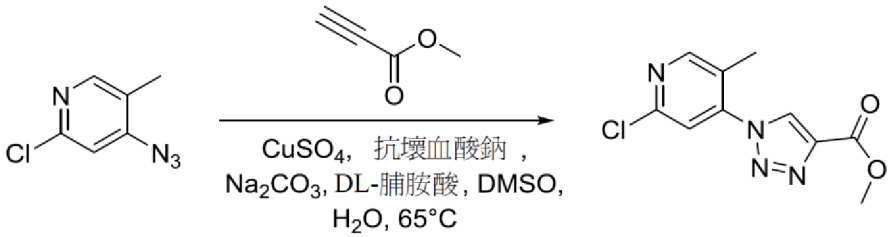
步驟1：4-疊氮基-2-氯-5-甲基吡啶



【0283】 向2,4-二氯-5-甲基吡啶（1.0 g，6.7 mmol）於DMF（15 mL）中之經攪拌溶液中添加疊氮化鈉（0.52 g，8.1 mmol），且接著在100℃下，將所得溶液攪拌4小時。接著，將混合物冷卻至0℃，用水（35 mL）中止，並用乙酸乙酯（3 × 25 mL）萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4脫水，過濾並減壓濃縮，並將

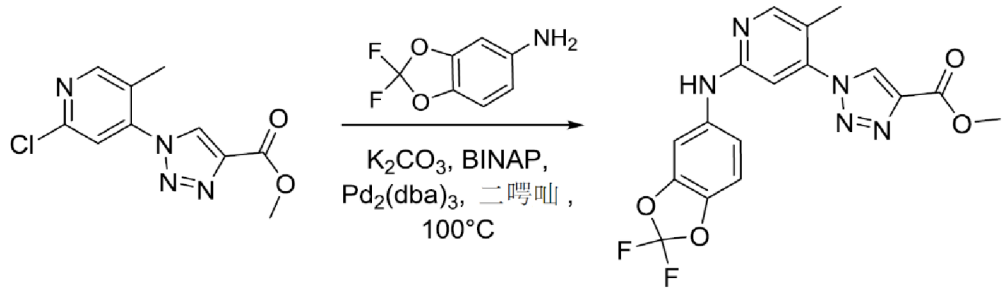
殘餘物（粗產物，1.2 g）不經純化即用於下一步驟。

步驟2：1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯



【0284】 在室溫下，向4-疊氮基-2-氯-5-甲基吡啶（1.0 g，5.93 mmol，粗品）於DMSO（10 mL）加H_2O（2 mL）中之經攪拌溶液中添加$CuSO_4.5H_2O$（0.074 g，0.0297 mmol）、丙炔酸甲酯（0.499 g，5.95 mmol）、抗壞血酸鈉（0.117 g，0.595 mmol）、碳酸鈉（0.126 g，1.19 mmol）及DL-脯胺酸（0.126 g，1.19 mmol）。在65℃下，將所得混合物攪拌18小時。接著，將反應混合物冷卻至0℃，用水（35 mL）中止，並用乙酸乙酯（3 × 25 mL）萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4脫水，過濾並減壓濃縮，並將殘餘物藉由管柱層析法，使用40%乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之所需產物（0.87 g，56%）。LC-MS精確質量計算值252.04，實驗值m/z 253.06 $[M+H]^+$。

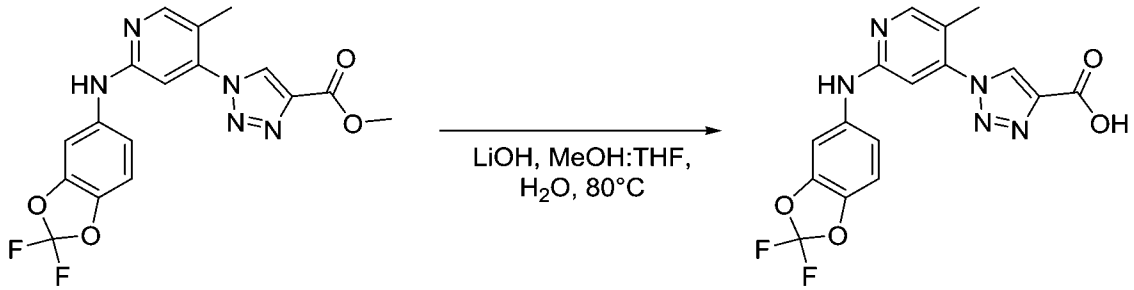
步驟3：1-(2-((2, 2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯



【0285】 在室溫下，向1-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯（0.4 g，1.58 mmol）於二噁烷（20 mL）中之經攪拌溶液中添加K_2CO_3（0.438 g，

3.17 mmol）、BINAP（0.098 g，0.158 mmol）及2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-胺（0.549 g，3.17 mmol）。用氬氣使所得溶液脫氣20分鐘，接著添加$Pd_2(dba)_3$（0.145 g，0.18 mmol），並在密封玻璃管中，在100℃下將反應混合物攪拌8小時。接著，將反應混合物冷卻至0℃，用水（35 mL）中止，並用乙酸乙酯（3 × 25 mL）萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4脫水，過濾並減壓濃縮，並將粗產物殘餘物藉由管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈白色固體狀之所需產物（0.43 g，70%）。LC-MS精確質量計算值389.09，實驗值m/z 388.19 $[M-H]^-$。

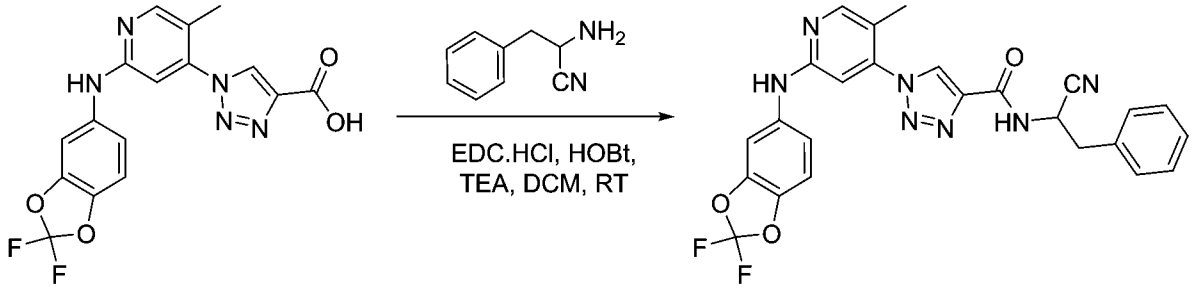
步驟4：1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酸



【0286】 向1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯（0.24 g，1.02 mmol）於THF: H_2O（5 mL:2 mL）中之經攪拌溶液中添加LiOH（0.215 g，5.14 mmol），且接著在80℃下，將反應混合物攪拌4小時。將混合物冷卻至0℃，藉由添加2 N HCl溶液（10 mL）酸化，且接著用乙酸乙酯（3 × 20 mL）萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4脫水，過濾並減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之所需產物（0.21 g，91%）。LC-MS精確質量計算值375.08，實驗值m/z 376.0 $[M+H]^+$。

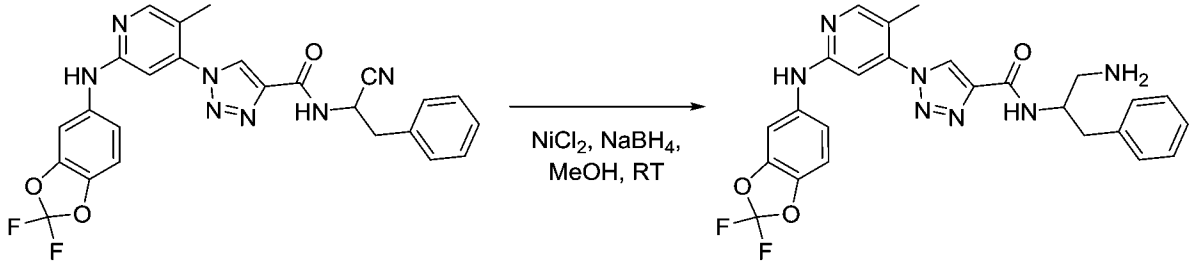
步驟5：*N*-(1-氰基-2-苯基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲

基吡啶-4-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺



【0287】 向1-(2-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酸（0.2 g，0.533 mmol）於DCM（10 mL）中之經攪拌溶液中添加EDC（0.2 g，1.06 mmol）、三乙胺（0.18 mL，1.33 mmol）及HOBt（0.1 g，0.799 mmol）。接著，添加2-胺基-3-苯基丙腈（0.155 g，1.066 mmol）並在室溫下，將所得混合物攪拌18小時。將混合物用水（20 mL）中止，並用乙酸乙酯（3 × 20 mL）萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4脫水，過濾並減壓濃縮，並將殘餘物藉由梯度層析法，使用60-120目矽膠，用25%乙酸乙酯/正己烷洗提進行純化，得到呈黃色固體狀之所需產物（0.15 g，56%)。

步驟6：*N*-(1-胺基-3-苯基丙-2-基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺

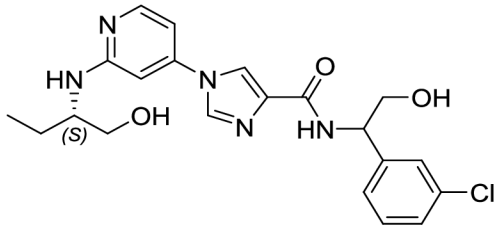


【0288】 向*N*-(1-氰基-2-苯基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲醯胺（0.13 g，0.258 mmol）於甲醇（10 mL）中之經攪拌溶液中添加DCM（2 mL）形成澄清溶液。接著，向該溶液中添加$NiCl_2$（0.006 g，0.051 mmol）及$NaBH_4$（0.049 g，1.29 mmol），並在室溫下，將混合物攪拌14小時。用水（20 mL）中止反應混合物，經由矽藻土過濾，

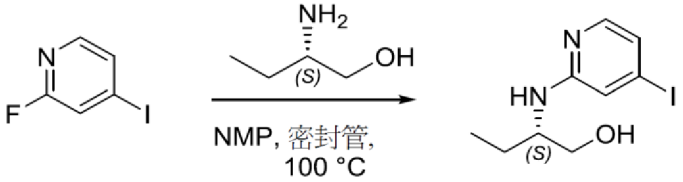
並用DCM（3 × 20 mL）萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4脫水，過濾並減壓濃縮，並將粗產物殘餘物藉由梯度層析法，使用60-120目矽膠，用8% MeOH/DCM洗提進行純化，得到呈黃色固體狀之所需產物（0.03 g，23%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.29 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.14 (m, 8H), 6.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.16-2.83 (m, 3H), 1.97 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值507.18，實驗值m/z 508.22 $[M+H]^+$；HPLC純度97.94%。

通用流程13之代表性實施例：

實施例20：*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#105）



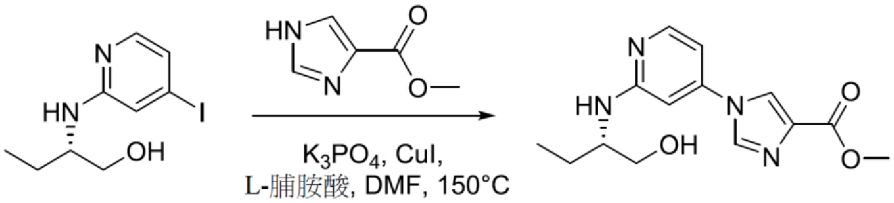
步驟1：(S)-2-((4-碘吡啶-2-基)胺基)丁-1-醇



【0289】 向2-氟-4-碘吡啶（2.0 g，8.97 mmol）於NMP（10 mL）中之經攪拌溶液中添加(*S*)-2-胺基丁-1-醇（1.197 g，13.45 mmol），接著在密封玻璃管中，在100℃下將混合物攪拌12小時。接著，將反應混合物冷卻，用水（50 mL）中止，並用乙酸乙酯（3 × 80 mL）萃取。將合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮，且將殘餘物藉由梯度管柱層析法，用20%乙酸乙酯/正己烷洗提進行純化，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-2-((4-碘吡啶-2-基)胺基)丁-1-醇（0.8 g，30%）。

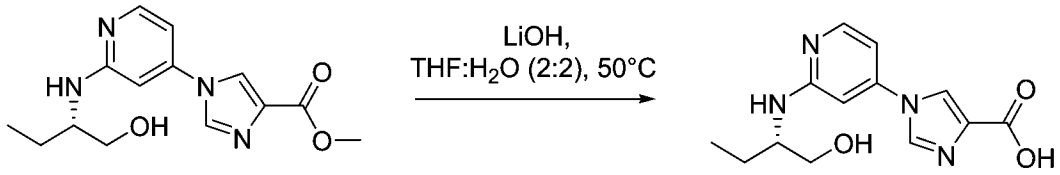
1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 1.60 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。LC-MS精確質量計算值292.01，實驗值m/z 293.0 $[M+H]^+$。

步驟2：(*S*)-1-(2-((1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



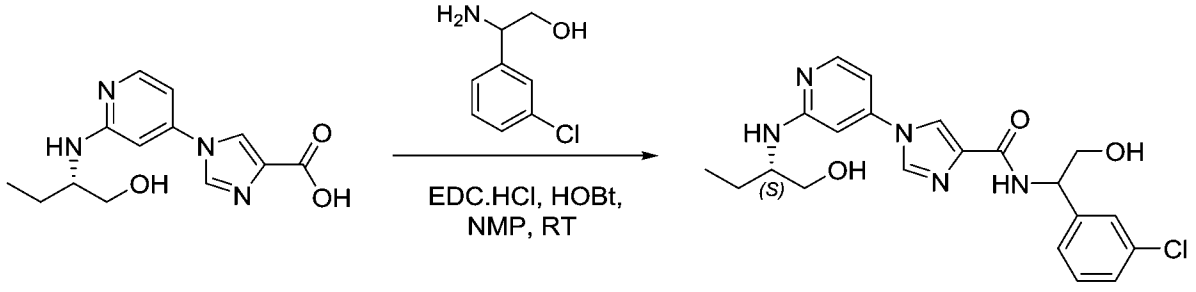
【0290】 向(*S*)-2-((4-碘吡啶-2-基)胺基)丁-1-醇（0.8 g，1.71 mmol）於DMF（5 mL）中之經攪拌溶液中添加磷酸鉀（0.32 g，2.57 mmol）、1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.323 g，2.57 mmol）及L-脯胺酸（0.039 g，0.34 mmol）。用氬氣使混合物脫氣20分鐘，接著添加碘化銅(I)（0.065 g，0.34 mmol），且接著在密封玻璃管中，在150℃下將混合物攪拌12小時。接著，將反應混合物冷卻並用水（35 mL）中止，並用乙酸乙酯（3 × 60 mL）萃取。將合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮，且將殘餘物藉由梯度管柱層析法，用80%乙酸乙酯/正己烷洗提進行純化，得到呈灰白色半固體狀之(*S*)-1-(2-((1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.25 g，32%產率）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 6 Hz, 1H,), 7.67 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 3H)。LC-MS精確質量計算值290.14，實驗值m/z 291.2 $[M+H]^+$。

步驟3：(*S*)-1-(2-((1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸



【0291】 向(*S*)-1-(2-((1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.25 g，0.86 mmol）於THF:水（5 mL:5 mL）中之經攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰（0.179 g，4.29 mmol），且接著在50℃下，將混合物攪拌12小時。將混合物冷卻並減壓濃縮，與水（15 mL）組合，並用乙酸乙酯（2 × 5 mL）洗滌。藉由添加4N HCl將水層調至約pH 6-6.5，接著藉由過濾取出所形成之固體並在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之所需產物（0.15 g，63%產率）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.5 (br s, 1H), 8.32 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.26-1.24 (m, 1H), 0.89-0.86 (m, 3H)。LC-MS精確質量計算值276.12，實驗值m/z 277.2 $[M+H]^+$。

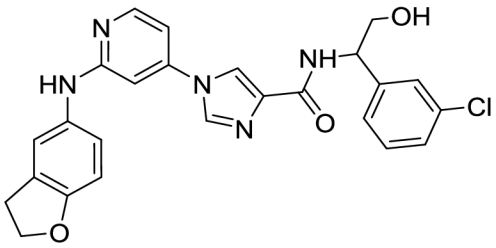
步驟4：*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((*S*)-1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



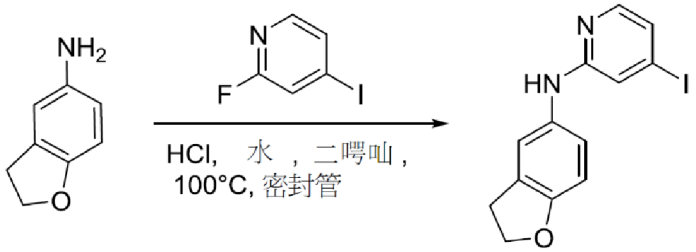
【0292】 向(*S*)-1-(2-((1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（0.07 g，0.25 mmol）於NMP（3 mL）中之經攪拌溶液中添加三乙胺（0.076 g，0.76 mmol），隨後添加EDC（0.097 g，0.51 mmol）及HOBt（0.01 g，0.075 mmol）。

在室溫下，將混合物攪拌20分鐘，且接著添加2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（0.052 g，0.30 mmol），且接著在室溫下，將反應混合物攪拌12小時。用水（25 mL）中止反應混合物，並用乙酸乙酯（3 × 50 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，並將殘餘物藉由梯度管柱層析法，用3%甲醇/DCM洗提進行純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((*S*)-1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（15 mg，14%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.02-4.99 (m, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 1H), 1.67 - 1.65 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS精確質量計算值429.16，實驗值m/z 430.2 $[M+H]^+$；HPLC純度99.46%。

實施例21：*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#163）



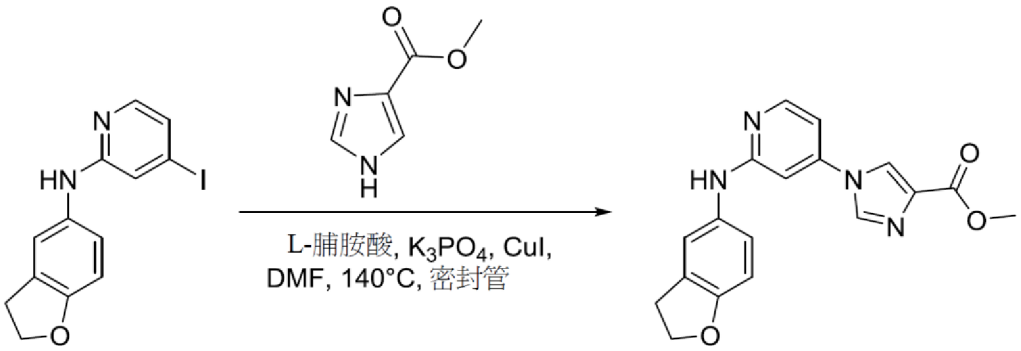
步驟1：*N*-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-4-碘吡啶-2-胺



【0293】 向2,3-二氫苯并呋喃-5-胺（1 g，7.4 mmol）於1:1二噁烷:水（200

mL）中之懸浮液中添加2-氟-4-碘吡啶（1.982 g，8.8 mmol）及HCl水溶液（2 mL，35%）。在密封玻璃管中，在100℃下將混合物攪拌15小時。將反應混合物冷卻並藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化，並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4脫水，過濾並蒸發，得到粗產物殘餘物，將其藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-4-碘吡啶-2-胺（600 mg，24%）。1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 3H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H)。LC-MS精確質量計算值337.99，實驗值m/z 339.0 $[M+H]^+$。

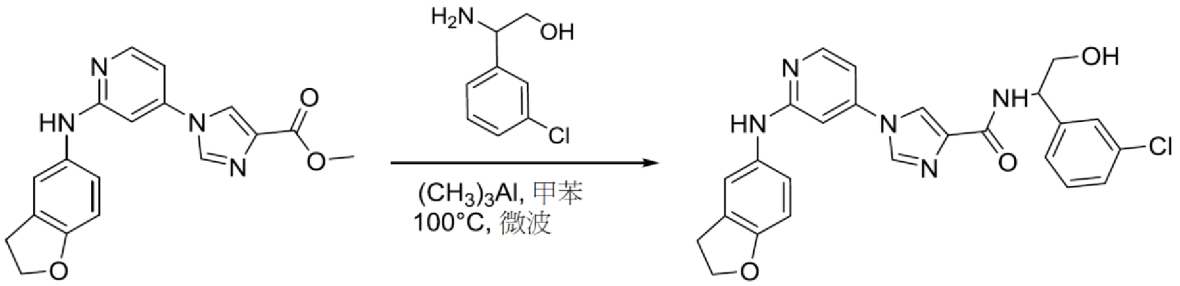
步驟2：1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



【0294】 在氮氣氛圍下，向*N*-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-4-碘吡啶-2-胺（300 mg，0.88 mmol）於DMF（3 mL）中之溶液中添加1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（167 mg，1.3 mmol）、磷酸鉀（564 mg，2.6 mmol）及L-脯胺酸（20 mg，0.17 mmol）。將反應混合物用氮氣吹掃10分鐘，接著添加碘化銅（33 mg，0.17 mmol），且接著在密封玻璃管中，在140℃下將反應混合物攪拌15小時。將反應混合物冷卻並經由矽藻土過濾，並將濾液用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4脫水，過濾，並減壓蒸發，且將殘餘物藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈黃色半固體狀之1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（0.10 g，17%）。LC-MS精確質量計算值

336.12，實驗值m/z 337.2 $[M+H]^+$。

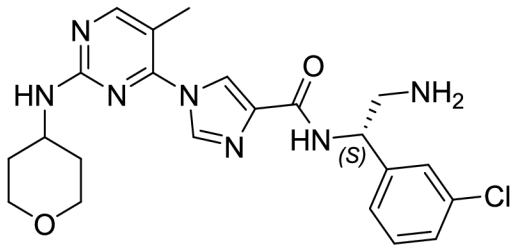
步驟3：*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



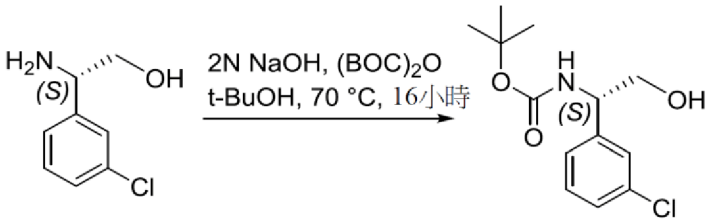
【0295】 在氮氣氛圍下，向1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（90 mg，0.26 mmol）於甲苯（3 mL）中之溶液中添加2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（91 mg，5.3 mmol）及三甲基鋁之甲苯溶液（2M，0.26 mL，2 eq）。在CEM微波中，在100℃下將混合物攪拌45分鐘。將反應混合物倒入冰水中，並用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層經Na_2SO_4脫水，過濾並減壓蒸發，得到殘餘物，將其藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/DCM作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)吡啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（20 mg，16%）。1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 2H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.8 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (br s , 2H), 4.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H)。LC-MS精確質量計算值475.14，實驗值m/z 476.1 $[M+H]^+$。

通用流程20之代表性實施例：

實施例22：(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#225a之替代性合成方法）

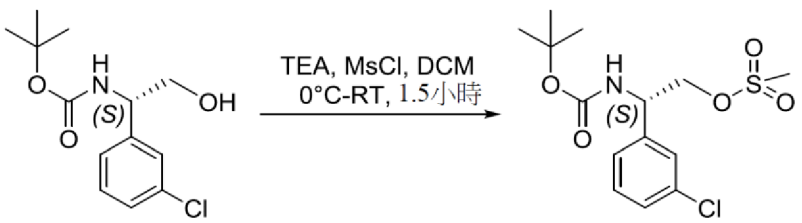


步驟1：(S)-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯



【0296】 向(S)-2-胺基-2-(3-氯苯基)乙醇（1.0 g，5.83 mmol）於第三丁醇（15 mL）中之經攪拌溶液中添加2M氫氧化鈉溶液（0.29 g，7.28 mmol）及二碳酸二第三丁酯（1.92 mL，8.16 mmol）。在70℃下，將反應混合物攪拌16.0小時。藉由TLC（30%乙酸乙酯/正己烷，活性$KMnO_4$）監測反應進程。用水（40 mL）中止反應混合物，用乙酸乙酯（3 × 40 mL）萃取，並減壓濃縮合併之有機層。將殘餘物藉由梯度層析法，使用60-120目矽膠，用20%乙酸乙酯/己烷洗提進行純化，收集洗提份並減壓濃縮，得到呈白色固體狀之(*S*)-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯（1.0 g，63%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.32 - 7.21 (m, 5H), 4.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。

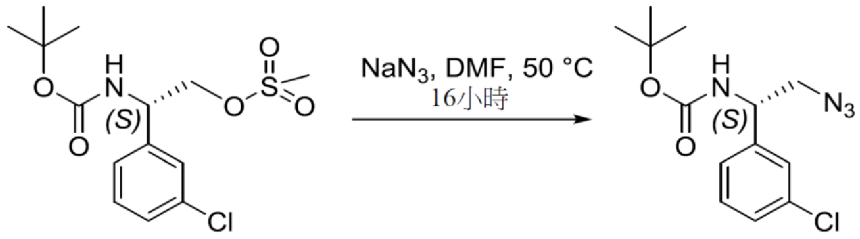
步驟2：甲烷磺酸(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙酯



【0297】 向(S)-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯（1.0 g，3.68

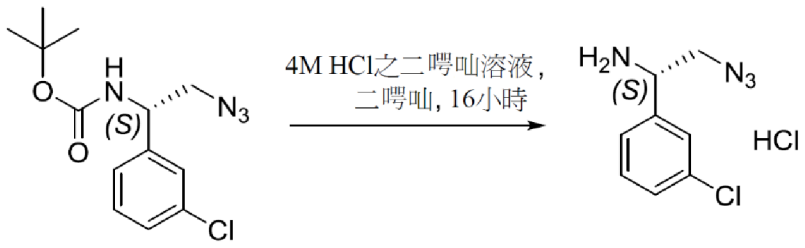
mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(0.62 mL，4.42 mmol)，將混合物冷卻至0℃。在0℃下，添加甲烷磺醯氯（0.313 mL，4.049 mmol），接著在室溫下，將混合物攪拌1.5小時。藉由TLC（25%乙酸乙酯/正己烷）監測反應進程。用飽和氯化銨（20 mL）中止反應混合物，用二氯甲烷（3 × 30 mL）萃取，且合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮，用正戊烷洗滌並真空乾燥，得到呈黃色油狀之甲烷磺酸(*S*)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙酯（0.65 g，51%)。

步驟3：(S)-(2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯



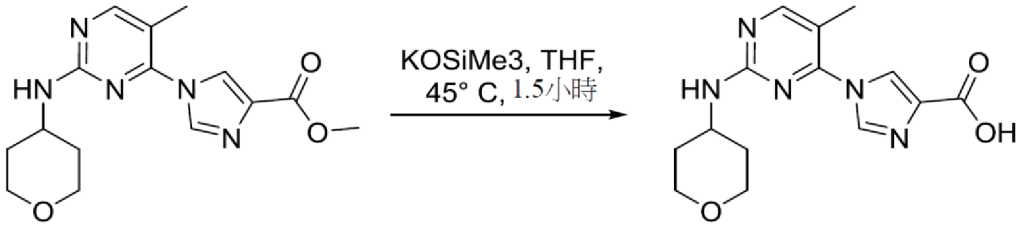
【0298】 向甲烷磺酸(*S*)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯苯基)乙酯（0.65 g，1.86 mmol）於*N*,*N*-二甲基甲醯胺（10 mL）中之經攪拌溶液中添加疊氮化鈉（0.242 g，3.72 mmol）並在50℃下，將混合物攪拌16小時。藉由TLC（20%乙酸乙酯/正己烷）監測反應進程。用飽和氯化銨（15 mL)，隨後水（30 mL）中止反應混合物，用乙酸乙酯（3 × 30 mL）萃取，並減壓濃縮合併之有機層。將殘餘物藉由梯度層析法，使用60-120目矽膠，用8%乙酸乙酯/正己烷洗提進行純化。收集適當洗提份並減壓濃縮，得到呈無色油狀之(S)-(2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯（0.5 g，91%)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 3.44 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)。

步驟4：(*S*)-2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙胺鹽酸鹽



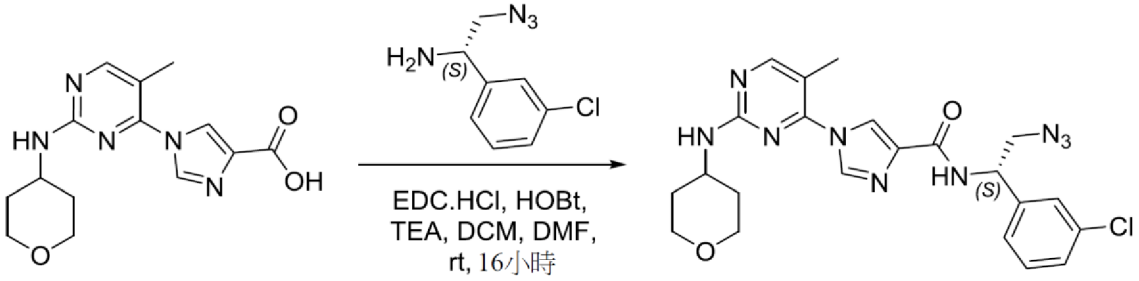
【0299】 在0℃下，向(*S*)-(2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯（0.5 g，1.69 mmol）於二噁烷（5 mL）中之經攪拌溶液中添加4M HCl之二噁烷溶液（10 mL）並在室溫下，將混合物攪拌16小時。將反應混合物減壓濃縮，用正戊烷研磨並真空乾燥，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙胺鹽酸鹽（0.43 g，HCl鹽），LCMS精確質量計算值196.05，*m/z*實驗值197.1 $[M+H]^+$。

步驟5：1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸



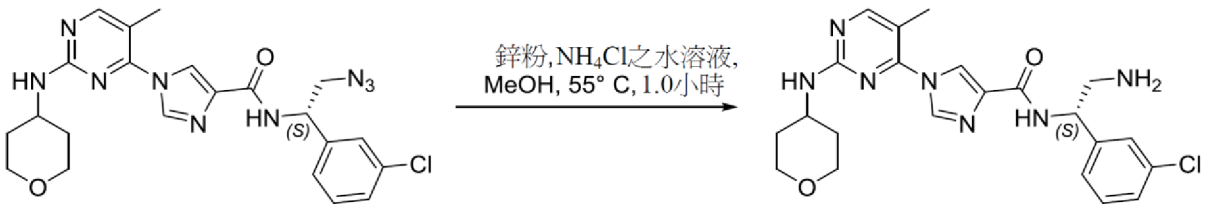
【0300】 在0℃下，向1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（10.0 g，31.53 mmol）於四氫呋喃（450 mL）中之經攪拌溶液中添加三甲基矽醇鉀（12.13 g，94.60 mmol），並在45℃下，將所得混合物攪拌1.5小時。藉由TLC（5%甲醇/二氯甲烷）監測反應進程。用水（250 mL）中止反應混合物，用乙酸乙酯（3 × 50 mL）洗滌，接著藉由添加4N HCl溶液將水層調至pH 4-5，用含10%甲醇之二氯甲烷（8 × 250 mL）萃取，並將合併之有機層減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（7.0 g，73%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.46 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H)。LCMS精確質量計算值303.13，實驗值*m/z* 304.1 $[M+H]^+$。

步驟6：(S)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



【0301】 在氮氣氛圍下，向1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸（6.0 g，19.80 mmol）於二氯甲烷（150 mL）及*N*,*N*-二甲基甲醯胺（50 mL）中之經攪拌溶液中添加三乙胺（13.81 mL，98.97 mmol）、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺（5.99 g，59.40 mmol）、羥基苯并三唑（0.605 g，3.96 mmol）及(*S*)-2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙胺鹽酸鹽（4.65 g，19.80 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌16小時。藉由TLC（5%甲醇/二氯甲烷）監測反應進程。接著，用飽和碳酸氫鈉溶液（50 mL）中止反應混合物並用二氯甲烷（3 × 50 mL）萃取，用水（100 mL）及鹽水（50 mL）洗滌。將合併之有機層減壓濃縮。將殘餘物藉由梯度層析法，使用60-120目矽膠，用4%甲醇/二氯甲烷洗提進行純化。收集適當洗提份並減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（5.65 g，59%）。LCMS精確質量計算值481.17，實驗值*m/z* 482.1 $[M+H]^+$。

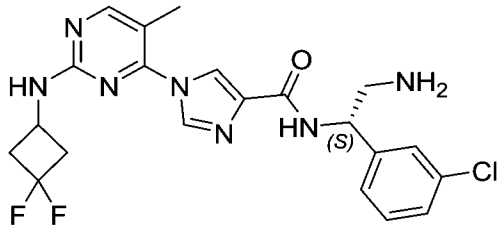
步驟7：(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



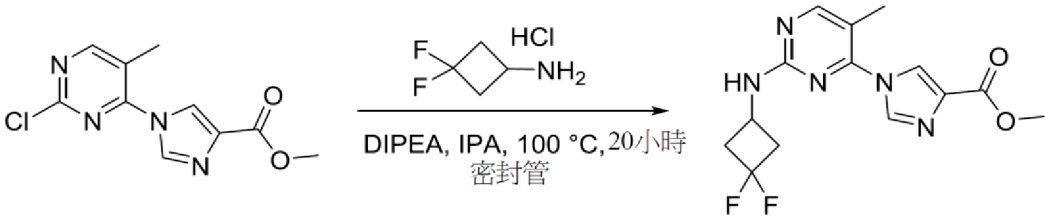
【0302】 向(S)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（7.12 g，14.77 mmol）於甲醇（75 mL）中之經攪拌溶液中添加鋅粉（4.82 g，73.87 mmol），在室溫下將所得溶液攪拌10分鐘，接著添加於水（15 mL）中之氯化銨（3.95 g，73.87 mmol）。在55℃下，將反應混合物攪拌1小時。藉由TLC（5%甲醇/二氯甲烷）監測反應進程。用飽和碳酸氫鈉溶液（50 mL）中止反應混合物並經矽藻土過濾，接著用含10%甲醇之二氯甲烷洗滌。用水（2 × 25 mL）洗滌有機層，且減壓濃縮合併之有機層。將殘餘物藉由Biotage層析系統，使用60-120目矽膠，用13%（甲醇/異丙胺）/二氯甲烷洗提進行純化。收集適當洗提份並減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（4.38 g，65%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 3.86 (br s, 1H), 3.84 - 3.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 4H)。LCMS精確質量計算值455.18，實驗值*m/z* 456.1 $[M+H]^+$。HPLC純度：99.47%，手性HPLC純度：99.68%。

【0303】 **以下實施例說明一些化合物之製備：**

實施例23：(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（化合物#259）

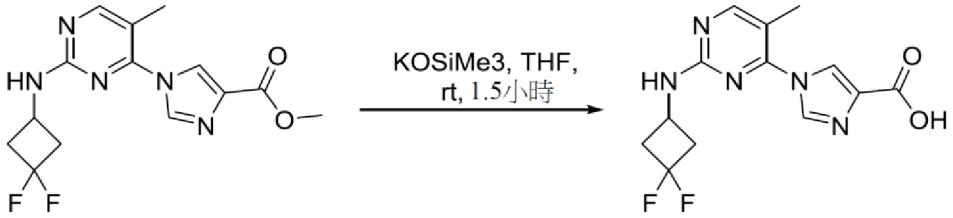


步驟1：1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯



【0304】 向1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（10.0 g，39.59 mmol）於異丙醇（60 mL）中之經攪拌溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺（28.36 mL）及3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽（6.81 g，47.50 mmol）。在密封管中，在100℃下將反應混合物攪拌20小時。藉由TLC（5%甲醇/二氯甲烷）監測反應進程。將反應混合物冷卻至0℃，並過濾所形成之晶體且減壓乾燥，得到呈灰白色固體狀之化合物1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯（23.0 g，89%）。LCMS精確質量計算值323.12，實驗值*m/z* 324.2 $[M+H]^+$ 。

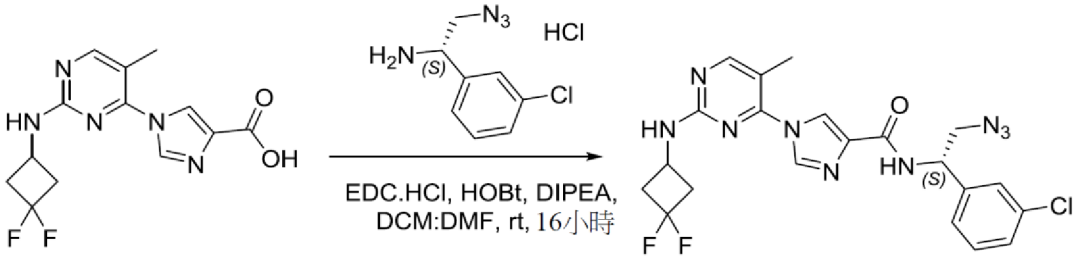
步驟2：1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸



【0305】 在0℃下，向1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯（30.5 g，94.3 mmol）於THF（1.0 L）中之經攪拌溶液中添加三甲基矽醇鉀（48.38 g，377.4 mmol），且接著在室溫下，使用機械攪拌器將所得反應混合物攪拌1.5小時。藉由TLC（5%甲醇/二氯甲烷）監測反應進程。用水（1.0 L）中止反應混合物，並用乙酸乙酯（3 × 200 mL）洗滌。藉由逐漸添加濃鹽酸將水相調至約pH 3-4，並用含10%甲醇之二氯甲烷（8 × 1.5 L）萃取混合物。將合併之有機層減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（27.0 g，93%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.50 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H),

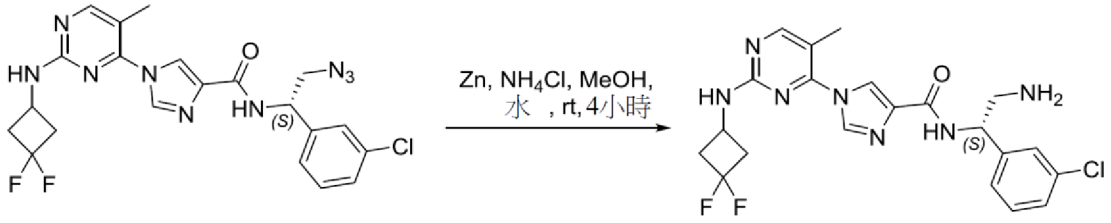
4.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。LCMS精確質量計算值309.10，實驗值*m/z* 310.1 $[M+H]^+$。

步驟3：(S)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺



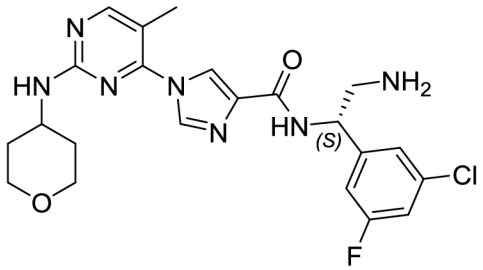
【0306】 向1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲酸（5.5 g，17.79 mmol）於二氯甲烷:*N,N*-二甲基甲醯胺（150 mL : 50 mL）中之經攪拌溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺（15.49 mL，88.98 mmol）、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺（6.82 g，35.54 mmol）、羥基苯并三唑（1.399 g，88.99 mmol）及(S)-2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙胺鹽酸鹽（4.950 g，19.41 mmol），且接著在室溫下，將混合物攪拌16小時。藉由TLC（5%甲醇/二氯甲烷）監測反應進程。用水（500 mL），隨後添加飽和碳酸氫鈉溶液（50 mL）中止反應混合物，接著用乙酸乙酯（3 × 250 mL）萃取。將合併之有機層經硫酸鈉脫水，並減壓濃縮。將殘餘物藉由梯度層析法，使用60-120目矽膠，用3%甲醇/二氯甲烷洗提進行純化。將收集之洗提份減壓濃縮，得到呈黃色黏性油狀之(S)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基-嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（6.0 g，69%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7 .28 (m, 2H), 5.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.20 (s, 3H). LCMS精確質量計算值487.14，實驗值*m/z* 488.1 $[M+H]^+$ 。

步驟4：(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺

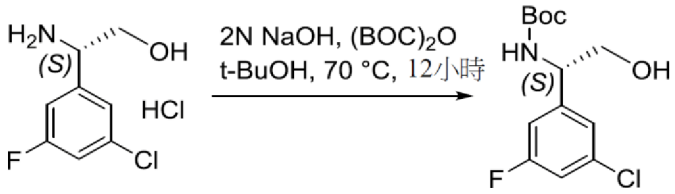


【0307】 向(*S*)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（6.0 g，12.30 mmol）於甲醇（100 mL）中之經攪拌溶液中添加於水（25 mL）中之鋅粉（6.43 g，98.38 mmol）及氯化銨（5.35 g，98.38 mmol），且接著在室溫下，將混合物攪拌4小時。藉由TLC（5%甲醇/二氯甲烷）監測反應進程。用氨水溶液（50 mL）中止反應混合物，經矽藻土過濾，用含5%甲醇之二氯甲烷（25 mL）洗滌，並分離有機層。用含5%甲醇之二氯甲烷（3 × 80 mL）萃取水層，且減壓濃縮合併之有機層。將殘餘物藉由梯度層析法，使用60-120目矽膠，用8%（甲醇/異丙胺）/二氯甲烷洗提進行純化。收集洗提份並減壓濃縮，得到呈白色固體狀之(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-咪唑-4-甲醯胺（4.1 g，72%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 4H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.54 (br s, 2H). LCMS精確質量計算值461.15，實驗值*m/z* 462.1 $[M+H]^+$。HPLC純度：99.98%，手性HPLC：99.97%，mp 104.3℃。

實施例24：(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（化合物#275）

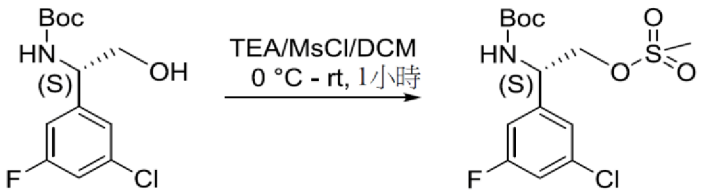


步驟1：(*S*)-(1-(3-氯-5-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯



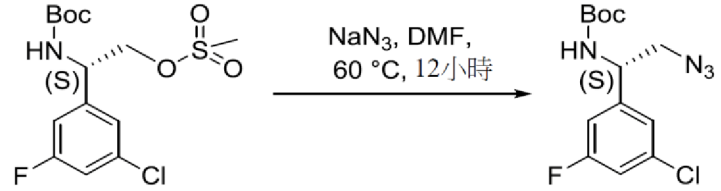
【0308】 向(*S*)-2-胺基-2-(3-氯-5-氟苯基)乙醇鹽酸鹽（10 g，44.44 mmol）於第三丁醇（100 mL）中之經攪拌溶液中添加2N NaOH（2.22 g，55.55 mmol，於111 mL水中）及二碳酸二第三丁酯（13.56 g，62.22 mmol）。在70℃下，將所得混合物攪拌12小時。藉由TLC監測反應進程。接著，用水（2 × 100 mL）中止反應並用乙酸乙酯（2 × 100 mL）萃取，且將合併之有機層用水（30 mL），隨後鹽水（30 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，得到13 g粗產物。將粗產物與以類似方式製備的另兩批粗產物合併，並將合併之材料藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-(1-(3-氯-5-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯（94%產率）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, *J* =8 Hz, 1H), 4.83 (t, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.52 - 4.50 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。LC-MS精確質量計算值289.74，實驗值*m/z* 190.0 $[M+H-Boc]^+$。

步驟2：甲烷磺酸(*S*)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯-5-氟苯基)乙酯



【0309】 在0℃下，向(*S*)-(1-(3-氯-5-氟苯基)-2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯（12 g，41.52 mmol）於二氯甲烷（100 mL）中之經攪拌溶液中添加三乙胺（6.93 mL，49.83 mmol）並在0℃下，將混合物攪拌10分鐘。接著，添加甲烷磺醯氯（3.73 mL，45.674 mmol），並在室溫下，將混合物攪拌1小時。藉由TLC監測反應進程。用水（100 mL）中止反應並用二氯甲烷（3 × 100 mL）萃取，且用飽和氯化銨溶液（100 mL）及鹽水（50 mL）洗滌合併之有機層。有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，得到呈淺黃色固體狀之甲烷磺酸(*S*)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯-5-氟苯基)乙酯（15.25 g），其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。LC-MS精確質量計算值367.07，實驗值*m/z* 268.0 $[M+H-Boc]^+$。

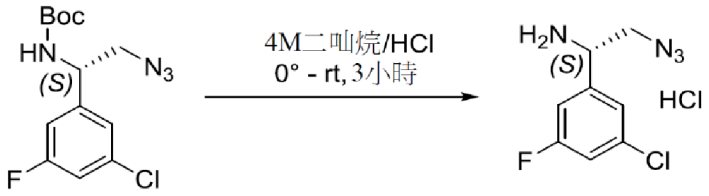
步驟3：(*S*)-(2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯



【0310】 在室溫下，向甲烷磺酸(*S*)-2-((第三丁氧羰基)胺基)-2-(3-氯-5-氟苯基)乙酯(15.25 g，41.55 mmol）於N,N,-二甲基甲醯胺（100 mL）中之經攪拌溶液中添加疊氮化鈉（5.4 g，83.11 mmol）。在60℃下，將反應混合物加熱12小時。藉由TLC監測反應進程，接著將反應混合物冷卻至室溫，用水（100 mL）稀釋並用乙酸乙酯（3 × 100 mL）萃取。將合併之有機層用水（100 mL），隨後鹽水（100 mL）洗滌，且經硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將粗產物與以類似方式製備的

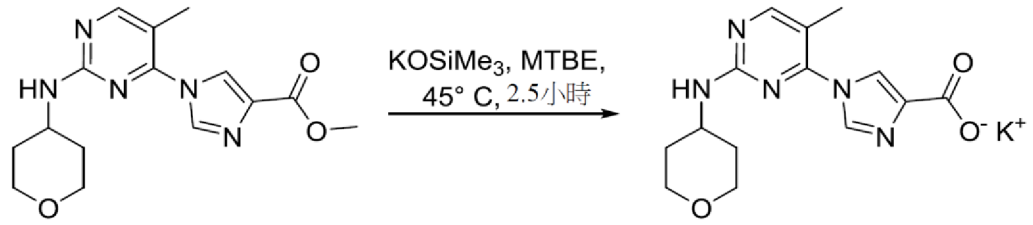
另兩批粗產物合併，並將合併之材料藉由梯度管柱層析法，使用乙酸乙酯/正己烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-(2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯（83%產率）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (bs, 2H), 7.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.77- 4.75 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。LC-MS精確質量計算值314.09，實驗值*m/z* 259 [M+H-tBu]$^+$。

步驟4：(*S*)-2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙胺鹽酸鹽



【0311】 在0℃下，向(*S*)-(2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)胺基甲酸第三丁酯（10 g，31.85 mmol）於1,4-二噁㗁（100 mL）中之經攪拌溶液中逐滴添加4M HCl之1,4-二噁㗁溶液（100 mL）。在室溫下，將反應混合物攪拌3小時。減壓蒸發過量溶劑，得到固體殘餘物。用戊烷（2 × 50 mL）洗滌固體並乾燥，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙胺鹽酸鹽（7.87 g，98.8%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.94 (br s, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值214.04, found *m/z* 215.1 [M+H]$^+$。

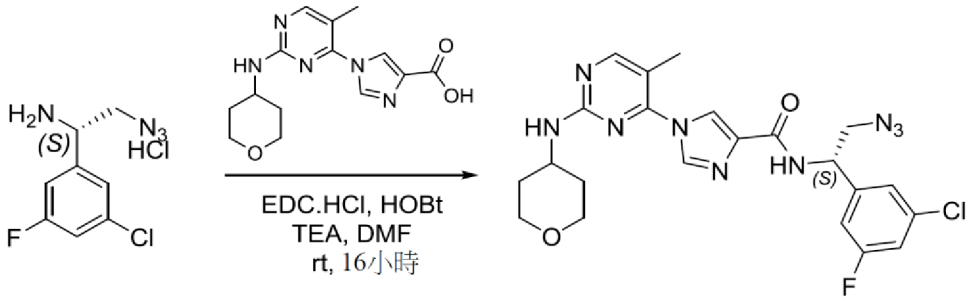
步驟5：1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸鉀



【0312】 將1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4

甲酸甲酯（4844 g，15.23 mol）、MTBE（96.9 L）及三甲基矽醇鉀（3526 g，27.48 mol）裝入反應器中並在45-50℃下，將混合物加熱約2.5小時，直至HPLC測得1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4甲酸甲酯之含量≤1%。接著，將混合物冷卻至約24℃，藉由過濾收集固體，用MTBE（96.9 L）洗滌並乾燥，得到1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸鉀（11098 g，不經進一步純化即用於下一步驟）。

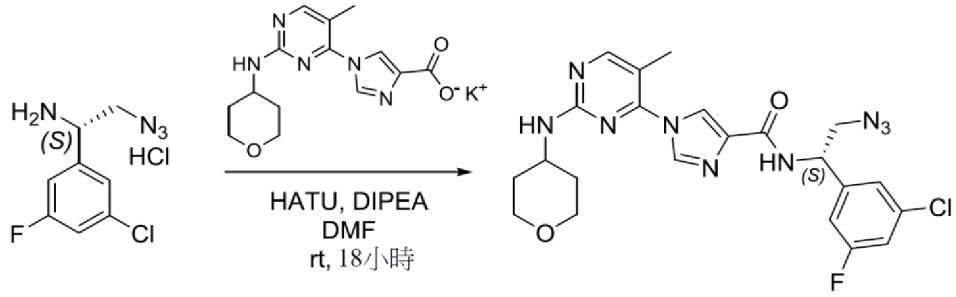
步驟6：(*S*)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺



【0313】 在氮氣氛圍下，向1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸（12.2 g，40.26 mmol）於*N*,*N*′-二甲基甲醯胺（120 mL）中之經攪拌溶液中添加三乙胺（16.8 mL，120.79 mmol）、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺（15.44 g，80.53 mmol）、羥基苯并三唑（3.08 g，20.13 mmol）及(*S*)-2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙胺鹽酸鹽（8.01 g，32.21 mmol）。在室溫下，將所得混合物攪拌16小時。藉由TLC（8%甲醇/二氯甲烷）監測反應進程。將反應混合物用水（2 × 100 mL）稀釋並用乙酸乙酯（2 × 100 mL）萃取。將合併之有機層用飽和氯化銨溶液（1 × 200 mL），隨後飽和碳酸氫鈉溶液（1 × 200 mL）及鹽水（1 × 50 mL）洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾並減壓濃縮，得到所需粗產物。將粗產物與以類似方式製備的另兩批粗產物合併，並將合併之材料藉由梯度管柱層析法，使用甲醇/二氯甲烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀

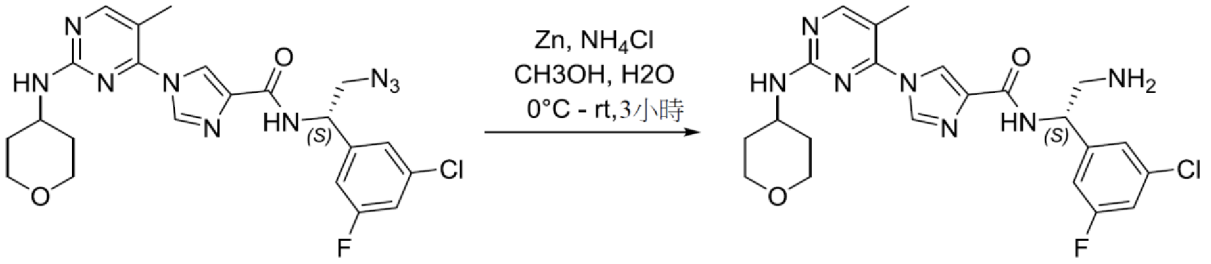
之(*S*)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（69%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 3H), 5.29 - 5.23 (m,1H), 3.86 (br s, 1H), 3.85 - 3.84 (m, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.36 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H). LCMS精確質量計算值499.16，實驗值*m/z* 500.1 $[M+H]^+$。

【0314】 替代地，將(*S*)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺如下製備：



【0315】 將1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸鉀（3700 g總重；以前一步驟為100%產率計為1737 g淨重，5.09 mol）及*N,N'*-二甲基甲醯胺（8 L）裝入反應器中並在15℃下攪拌約20分鐘。將HATU（2941 g，7.73 mol）裝入反應器中並在15℃下繼續攪拌約35分鐘。將(*S*)-2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙胺鹽酸鹽（1277 g，5.09 mol）裝入反應器中並在約16℃下，將所得混合物攪拌約35分鐘。將N,N'-二異丙基乙胺（DIPEA，3.1 L）裝入反應器中並在約20℃下，將混合物攪拌約18小時，直至HPLC測得(*S*)-2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙胺鹽酸鹽之含量≤1%。接著，將所得混合物裝入含有水之獨立反應器中，並在約21℃下攪拌3小時。將所得固體過濾，用水洗滌，並乾燥，得到(*S*)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（3552 g淨重，不經進一步純化即用於下一步驟）。

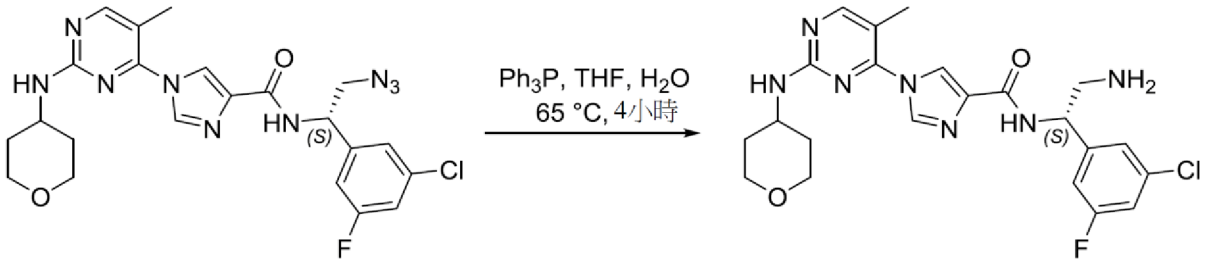
步驟7：(*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺



【0316】 向(*S*)-*N*-(2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺(9.0 g，18.04 mmol)於甲醇(100 mL）中之經攪拌溶液中添加鋅粉（5.89 g，90.18 mmol)，隨後在0℃下添加於水（20 mL）中之氯化銨（4.823 g，90.18 mmol)，接著在室溫下，將混合物攪拌3小時。藉由TLC（8%甲醇/二氯甲烷）監測反應進程。用飽和碳酸氫鈉溶液（100 mL）及甲醇（100 mL）中止反應混合物，接著經矽藻土過濾，用甲醇洗滌。蒸發濾液並用50 mL碳酸氫鈉稀釋，並用DCM（3 × 100 mL）萃取。將合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾並蒸發，得到粗產物。將粗產物與以類似方式製備的另兩批粗產物合併，並將合併之材料藉由梯度管柱層析法，使用含0.1%異丙胺之甲醇/二氯甲烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（18.5 g，55%)。

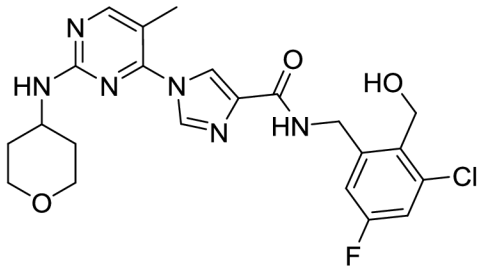
【0317】 ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.93 - 4. 90 (m, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98 - 1.9 (br s, 2H), 1.80 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.50 - 1.46 (m, 2H), LCMS精確質量計算值473.17，實驗值*m/z* 474.2 $[M+H]^+$。HPLC純度：99.79%，手性HPLC純度：99.92%。

【0318】 替代地，將(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺製備如下：

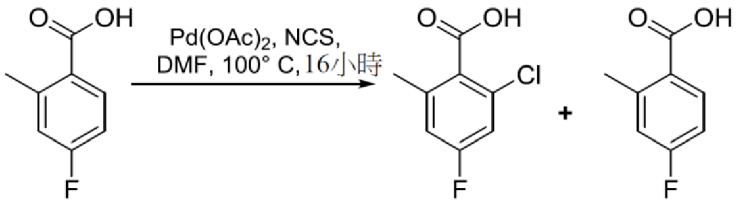


【0319】 (S)-N-(2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（5418 g總重；以前一步驟為100%產率計為3628 g淨重，7.26 mol）、THF（9.1 L）及水（9.1 L）裝入反應器中並將所得混合物加熱至約50℃。將三苯基膦（2475 g，9.44 mol）裝入反應器中並在約63℃下攪拌所得混合物，直至HPLC偵測到反應混合物中(S)-N-(2-疊氮基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺之量≤1%。接著，將所得混合物冷卻至約13℃，將二氯甲烷（36.3 L）添加至冷卻之混合物中，隨後添加HCl溶液（0.2M，36.9 L），並攪拌約15分鐘。接著停止攪拌以分離有機層與水層。將水層連續用0.2 M HCl（2 × 18.5 L）萃取兩次。將合併之水層連續用二氯甲烷（3 × 36.3 L）萃取三次並過濾。向所得濾液中添加二氯甲烷（36.3 L），將所得混合物冷卻至約10℃，隨後添加1M碳酸鉀溶液（16 L），同時將溫度維持在約10℃。接著，將所得混合物加熱至約16℃並攪拌。停止攪拌並分離各層。用二氯甲烷（18.2 L）萃取水層且濃縮合併之有機層，得到(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（3593 g，不經進一步純化即用於下一步驟）。

實施例25：*N*-(3-氯-5-氟-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（化合物#297）

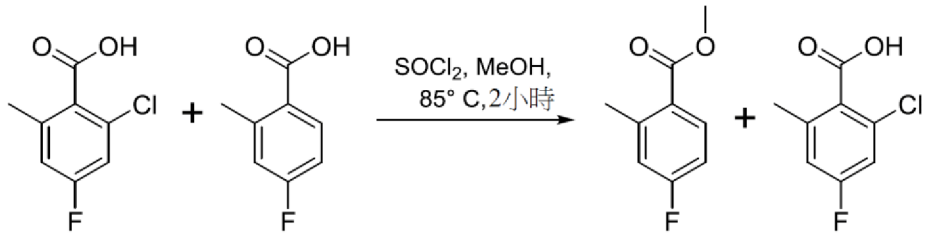


步驟1：2-氯-4-氟-6-甲基苯甲酸



【0320】 向4-氟-2-甲基苯甲酸（5.0 g，32.46 mmol）於*N*,*N*-二甲基甲醯胺（20 mL）中之經攪拌溶液中添加乙酸鈀（1.74 g，2.59 mmol）及*N*-氯代琥珀醯亞胺（6.4 g，48.70 mmol），接著在100℃下，將混合物攪拌16小時。將反應混合物冷卻並用飽和硫代硫酸鈉溶液（200 mL）稀釋，用乙酸乙酯（2×500 mL）萃取，且將合併之有機層用鹽水（50 mL）洗滌，減壓濃縮，並在真空下乾燥，得到呈褐色固體狀的2-氯-4-氟-6-甲基苯甲酸及4-氟-6-甲基苯甲酸之混合物（5 g，粗產物混合物），其不經純化即用於下一步驟。LC-MS精確質量計算值2-氯-4-氟-6-甲基苯甲酸188.0，實驗值*m/z* 189.1 $[M+H]^+$。

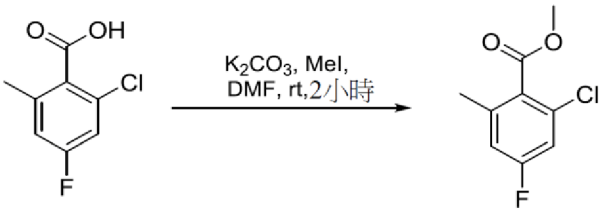
步驟2：2-氯-4-氟-6-甲基苯甲酸



【0321】 在0℃下，向2-氯-4-氟-6-甲基苯甲酸及4-氟-6-甲基苯甲酸（5 g）於甲醇（100 mL）中之經攪拌溶液中緩慢添加逐滴亞硫醯氯（11.6 mL，159.5 mmol），接著在85℃下，將反應混合物攪拌2小時。將反應混合物蒸發並用飽和

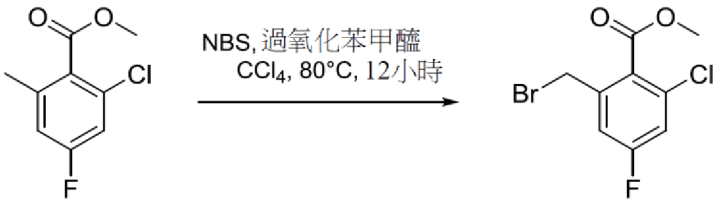
碳酸氫鈉溶液（100 mL）中止，用乙酸乙酯（2 × 300 mL）萃取，接著藉由添加濃鹽酸將水層調至約pH 6-7，接著將化合物用乙酸乙酯（2 × 300 mL）萃取，將合併之有機層用鹽水（20mL）洗滌，經Na_2SO_4脫水，減壓濃縮，得到呈褐色固體狀之2-氯-4-氟-6-甲基苯甲酸（2 g），其不經進一步純化即使用。LC-MS精確質量計算值188.0，實驗值*m/z* 189.0 $[M+H]^+$。

步驟3：2-氯-4-氟-6-甲基苯甲酸甲酯



【0322】 在0℃下，向2-氯-4-氟-6-甲基苯甲酸（2 g，10.63 mmol）於*N,N*-二甲基甲醯胺（15 mL）中之經攪拌溶液中添加碳酸鉀（2.9 g，21.27 mmol）及碘甲烷（3.3 mL，53.19 mmol），並在室溫下，將混合物攪拌2小時。藉由TLC監測反應進程。用水（50 mL）中止反應混合物，用乙酸乙酯（2 × 100 mL）萃取，且將合併之有機層用鹽水（20mL）洗滌，經硫酸鈉脫水並減壓濃縮，得到呈無色油狀之2-氯-4-氟-6-甲基苯甲酸甲酯（2 g），其不經進一步純化即使用。LC-MS精確質量計算值202.02，實驗值*m/z* 203.0 $[M+H]^+$。

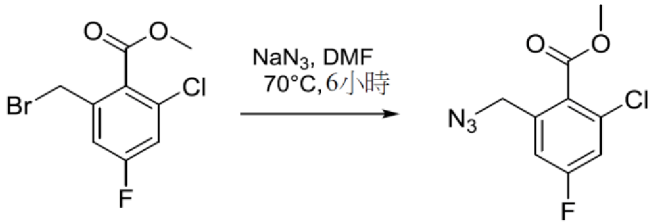
步驟4：2-(溴甲基)-6-氯-4-氟苯甲酸甲酯



【0323】 向2-氯-4-氟-6-甲基苯甲酸甲酯（2 g，9.9 mmol）於四氯化碳（5 mL）中之經攪拌溶液中添加N-溴代琥珀醯亞胺（1.9 g，10.8 mmol）及過氧化苯甲醯（0.239g，0.99 mmol）。在80℃下，將所得混合物攪拌12小時。藉由TLC監

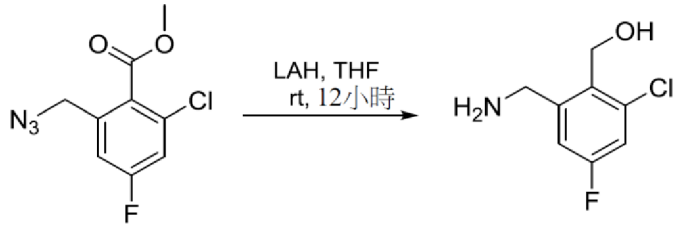
測反應進程。用1%氫氧化鈉溶液（50 mL）中止反應混合物，用乙酸乙酯（2 × 200 mL）萃取，且將合併之有機層用鹽水（20mL）洗滌，經硫酸鈉脫水並減壓濃縮，得到呈褐色液體狀之2-(溴甲基)-6-氯-4-氟苯甲酸甲酯（2 g，粗產物）。LC-MS精確質量計算值279.93，實驗值*m/z* 281.0 $[M+H]^+$。

步驟5：2-(疊氮基甲基)-6-氯-4-氟苯甲酸甲酯



【0324】 在0℃下，向2-(溴甲基)-6-氯-4-氟苯甲酸甲酯（2 g，7.16 mmol）於N,N-二甲基甲醯胺（10 mL）中之經攪拌溶液中添加疊氮化鈉（0.931 g，14.33 mmol）。在70℃下，將所得混合物攪拌6小時。藉由TLC監測反應進程。將反應混合物用冰冷的水（100 mL）稀釋，並用乙酸乙酯（2×200 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（10mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，得到呈褐色固體狀之2-(疊氮基甲基)-6-氯-4-氟苯甲酸甲酯（1.5 g，粗產物）。LC-MS精確質量計算值243.02，實驗值*m/z* 218.0 $[M-N_2+H_3]^+$。

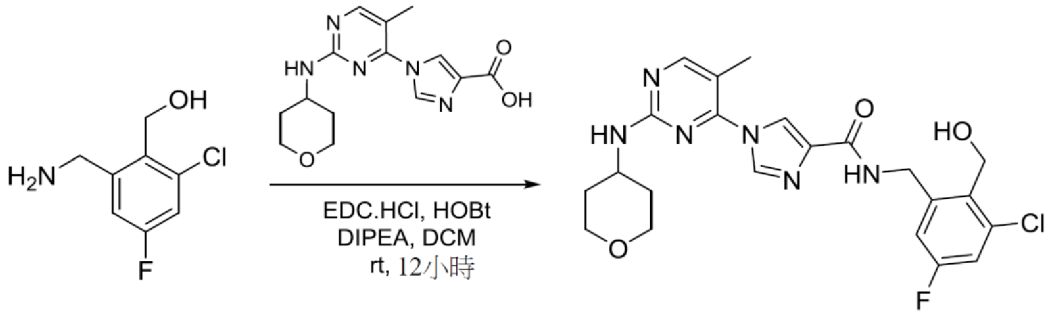
步驟6：(2-(胺基甲基)-6-氯-4-氟苯基)甲醇



【0325】 在0℃下，向2-(疊氮基甲基)-6-氯-4-氟苯甲酸甲酯（0.2 g，0.823 mmol）於THF（10 mL）中之經攪拌溶液中緩慢添加氫化鋰鋁（0.108 g，3.29 mmol）。在室溫下，將所得混合物攪拌12小時。藉由TLC監測反應進程。將反應

混合物用冰冷的水（50 mL）稀釋，並用乙酸乙酯（2 × 200 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（10 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發，得到(2-(胺基甲基)-6-氯-4-氟苯基)甲醇（0.2 g，粗產物）。LC-MS精確質量計算值189.04，實驗值*m/z* 190.1 $[M+H]^+$。

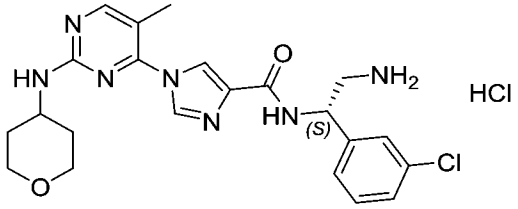
步驟7：*N*-(3-氯-5-氟-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺



【0326】 向1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸（0.1 g，0.33 mmol）於二氯甲烷（10 mL）中之經攪拌溶液中添加(2-(胺基甲基)-6-氯-4-氟苯基)甲醇（0.093g，0.495mmol）、N,N-二異丙基乙胺（0.16 mL，0.9 mmol），隨後添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺（0.075 g，0.396 mmol）及羥基苯并三唑（0.06 g，0.396 mmol）。在室溫下，將所得混合物攪拌12小時。藉由TLC監測反應進程。將反應混合物用冰冷的水（50 mL）稀釋，並用二氯甲烷（2 × 200 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（10mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾並減壓蒸發。將殘餘物藉由使用Biotage Isolera系統，使用甲醇/二氯甲烷作為洗提液進行純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-(3-氯-5-氟-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（0.015 g，9.5%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (d, *J* =

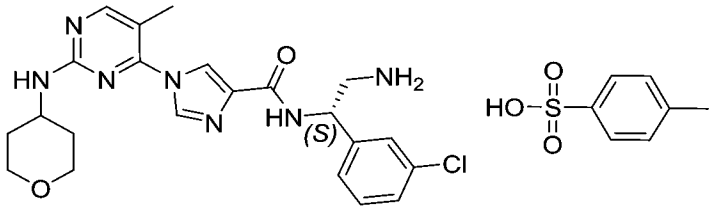
10.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.82 (t, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值474.16，實驗值*m/z* 475.1 $[M+H]^+$。HPLC純度98.2%。

實施例26：(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基) 嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽（化合物#298）



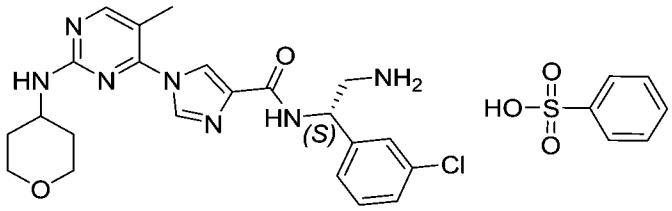
【0327】 在0℃下，向(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（0.1 g，0.21 mmol）於1,4-二噁烷（10 mL）中之溶液中緩慢添加4M HCl之1,4-二噁烷溶液（0.05mL，0.22 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌1.0小時。蒸發反應混合物，用乙醚洗滌並乾燥，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽（0.1 g，93%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (br s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 5.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.49 (t, 2H)。LC-MS精確質量計算值455.18，實驗值*m/z* 456.2 $[M+H]^+$。HPLC純度98.79%，熔點：193-195℃。

實施例27：(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺對甲苯磺酸鹽（化合物#299）



【0328】 在0℃下，向(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（0.1 g，0.21 mmol）於1,4-二噁烷（6 mL）中之溶液中緩慢添加單水合對甲苯磺酸（0.041g，0.22 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌1小時。蒸發反應混合物，用乙醚洗滌並乾燥，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺對甲苯磺酸鹽（0.104 g，74%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.09 - 7.07 (br s, 3H), 5.24 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值455.18，實驗值 *m/z* 456.2 $[M+H]^+$。HPLC純度99.32%。

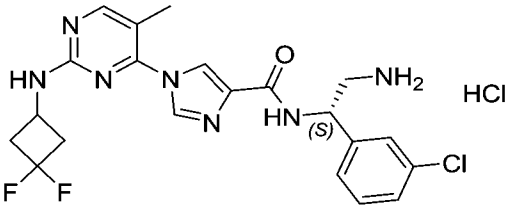
實施例28：(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽（化合物#300）



【0329】 在0℃下，向(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（6 g，13.18 mmol）於1,4-二噁烷（360 mL）中之溶液中緩慢添加苯磺酸（2.08 g，13.18 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌1小時。蒸發反應混合物，用乙醚洗滌並乾燥，得到呈灰白色固體狀之(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽（6 g，74%）。熔點：141-142.5℃。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (br s, 3H), 7.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.28

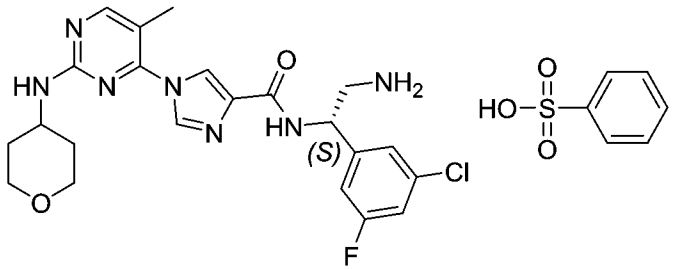
(d, *J* = 6 Hz, 3H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.49 (t, 2H)。LC-MS精確質量計算值455.18，實驗值*m/z* 456.2 $[M+H]^+$。HPLC純度98.63%。

實施例29：(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽（化合物#301）



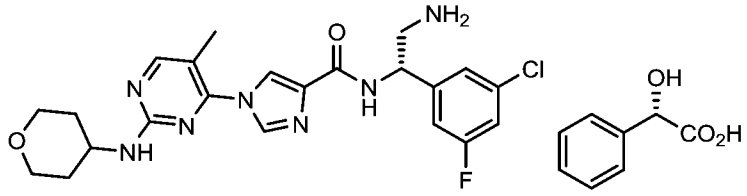
【0330】 在0℃下，向(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（1 g，2.16 mmol）於1,4-二噁烷（20 mL）中之經攪拌溶液中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液（0.54 mL，2.16 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌1小時。蒸發反應混合物，用乙醚洗滌並乾燥，得到呈灰白色固體狀之(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽（1 g，93%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (br s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 3H), 5.29 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.19 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值461.15，實驗值*m/z* 462.1 $[M+H]^+$。HPLC純度99.81%，熔點：213-216℃。

實施例30：(*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽（化合物#302）



【0331】 在0℃下，向(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（0.2 g，0.422 mmol）於1,4-二噁烷（10 mL）中之經攪拌溶液中緩慢添加苯磺酸（0.066 g，0.422 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌1小時。蒸發反應混合物，用乙醚洗滌並乾燥，得到呈灰白色固體狀之(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽（0.22 g，83%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (br s, 3H), 7.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 3H), 7.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 5.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 3.41 - 3.27 (m, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1. 80 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值473.17，實驗值*m/z* 474.2 $[M+H]^+$。HPLC純度99.85%，熔點：161-162℃。

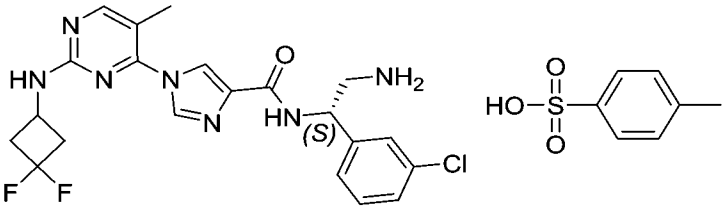
實施例31：(*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽



【0332】 將(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（3444 g總重；以前一步驟為100%產率計為3312 g淨重，6.99 mol）添加至2-丙醇（20.7 L）中並在約39-40℃下攪拌

混合物，直至獲得澄清溶液。過濾該溶液，並將濾液轉移至反應器中並加熱至約65℃。將L-(+)-苦杏仁酸（8.72 mol）及2-丙醇組合，並攪拌混合物，直至獲得澄清溶液。過濾該溶液，並將濾液裝入含有S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺於2-丙醇中之溶液的反應器中，並在約70℃下攪拌所得混合物。接著，將混合物冷卻並在約18℃下攪拌。藉由過濾收集固體，且用過濾之MTBE洗滌濾餅並乾燥，得到(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽（3622 g，81%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.72-7.34 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.10 (brs, 4H) 5.28 (dt, *J* = 8.5 Hz, 5.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.38 (dt, *J* = 11.5 Hz, 1.9 Hz, 2H), 3.29 (dd, *J* = 9.2 Hz, 12.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 4.7 Hz, 12.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.51 (dq, *J* = 3.8 Hz, 11.7 Hz, 2H)。熔點=197.2-199.2℃。

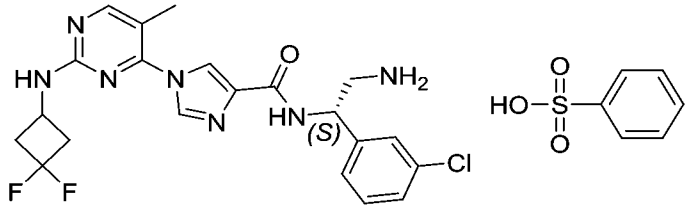
實施例32：(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺對甲苯磺酸鹽（化合物#303）



【0333】 在0℃下，向(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（0.1 g，2.16 mmol）於1,4-二噁烷（6 mL）中之經攪拌溶液中緩慢添加單水合對甲苯磺酸（0.041 g，2.16 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌1小時。蒸發反應混合物，用乙醚洗滌並乾燥，得到呈灰白色固體狀之(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺

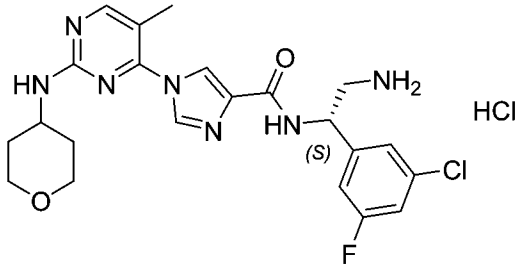
基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺對甲苯磺酸鹽（0.11 g，78%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.75 (br s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.31 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值461.15，實驗值*m/z* 462.1 $[M+H]^+$。HPLC純度98.11%，熔點：150-151℃。

實施例33：(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽（化合物#304）



【0334】 在0℃下，向(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（0.25 g，0.541 mmol）於1,4-二噁烷（12 mL）中之經攪拌溶液中緩慢添加苯磺酸（0.085 g，0.541 mmol）。在室溫下，將反應混合物攪拌1.0小時。蒸發反應混合物，用乙醚洗滌並乾燥，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽（0.28 g，83%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (br s, 3H), 7.57 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 5.31 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.63 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)。LC-MS精確質量計算值461.15，實驗值*m/z* 462.1 $[M+H]^+$。HPLC純度99.82%，熔點：155 - 156℃。

實施例34：(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽（化合物#305）



【0335】 在0℃下，向(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（0.05 g，0.105 mmol）於1,4-二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液(0.02 mL，0.105 mmol)。在室溫下，將反應混合物攪拌1.0小時。蒸發反應混合物，用乙醚洗滌並乾燥，得到呈灰白色固體狀之(S)-*N*-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽（0.05 g，94%）。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (br s, 3H), 7.37 (br s, 3H), 7.28 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.33 (t, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 3H), 3.25 (t, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。LC-MS精確質量計算值473.17，實驗值*m/z* 474.2 $[M+H]^+$。HPLC純度99.86%，熔點：210-211℃。

實施例35：含有(*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽（實施例349）之錠劑調配物

表1

組成	錠劑 1（10 mg）	錠劑 2（50 mg）
	mg/錠劑	mg/錠劑
S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌	**13.33[a]**	**66.67[b]**

喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽		
甘露糖醇	**78.92**	**163.95**
羥丙基纖維素	**4.50**	**11.25**
微晶纖維素	**42.75**	**106.88**
交聯聚維酮	**9.00**	**22.50**
硬脂酸鎂	**1.50**	**3.75**
OPADRY® II White	**4.00**	**9.00**

[a] 13.33 mg實施例349 L-(+)-苦杏仁酸鹽相當於10 mg自由鹼。

[b] 66.67 mg實施例349 L-(+)-苦杏仁酸鹽相當於10 mg自由鹼。

【0336】 製造程序：

1. 經由#12目篩網篩分*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽及甘露糖醇。

2. 經由#12目篩網篩分羥丙基纖維素、交聯聚維酮及微晶纖維素。

3. 在Collette 25-L高剪切混料機中混合來自步驟1及步驟2之篩分過的材料。

4. 在Collette 25-L高剪切混料機中混合之同時，將純化水添加至來自步驟3之混合物中。

5. 在GPCG 5.0流化床乾燥器中將來自步驟4之顆粒乾燥至LOD不超過2%。

6. 在Fitzmill中，使用中等速度及刀具向前設置，研磨來自步驟5之乾燥材料，並使經研磨之顆粒穿過篩網#1512-0033。

7. 經由#12目篩網篩分微晶纖維素及交聯聚維酮。

8.在16-qt V型摻混機中，以25 rpm混合來自步驟6的經研磨之顆粒以及來自步驟7之微晶纖維素及交聯聚維酮10分鐘。

9. 將硬脂酸鎂添加至來自步驟8之混合物中並以25 rpm將所得混合物摻混3分鐘。

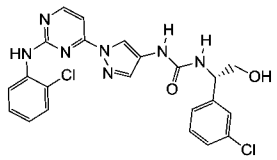
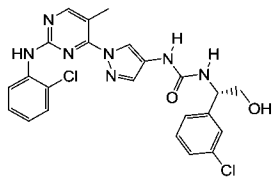
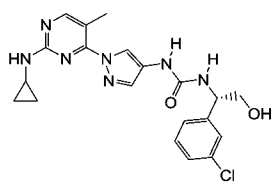
10. 將自步驟9得到的摻混物壓縮成錠劑。

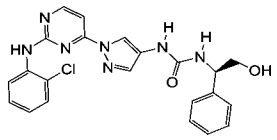
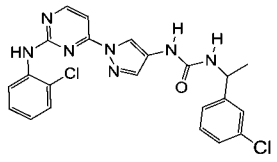
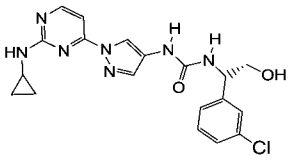
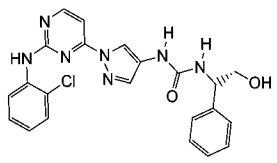
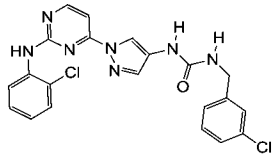
11. 使用帶有19吋包衣鍋之Thomas包衣機，用Opadry® White包覆來自步驟

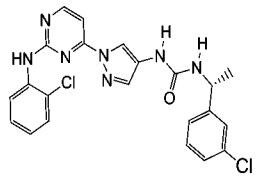
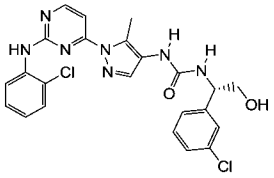
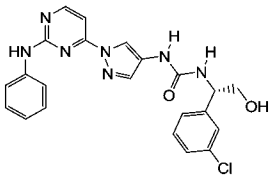
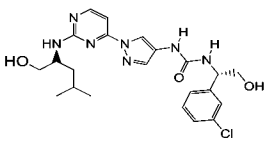
10之錠劑，10 mg錠劑達到2.7%之重量增加且50 mg錠劑達到2.4%重量增加。

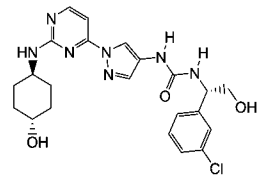
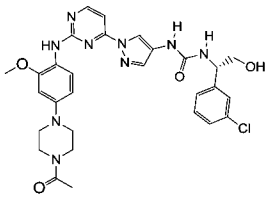
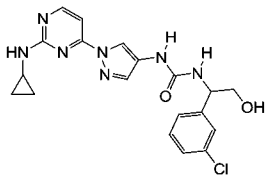
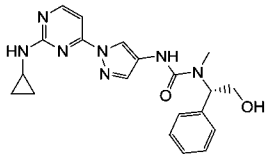
【0337】 下表2提供參照上述流程，用於製備其中所鑑別的本文之揭示內容之化合物的合成方法之概述，以及所獲得的並用於界定所製備化合物之特徵的數據。在一些情形中，如表中藉由提及兩個流程編號所指示，所用合成方法係兩種不同方法之組合。在某些其他情形中，所用方法係以流程編號提及之方法之微小變化的形式；此類變化將為熟習此項技術者顯而易見。在某些其他情形中，合成方法係如表中之流程編號指示，隨後再使用熟習此項技術者熟知之方法稍加化學修改。

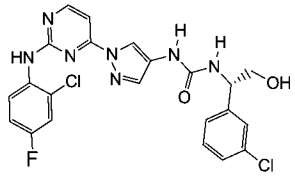
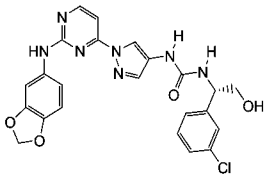
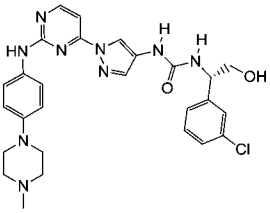
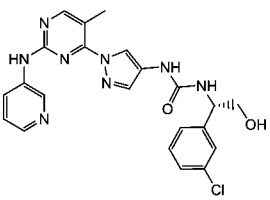
表2

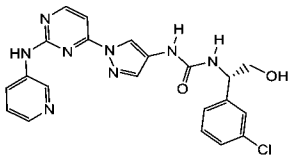
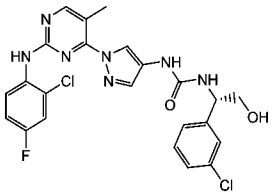
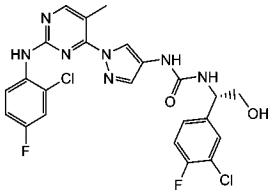
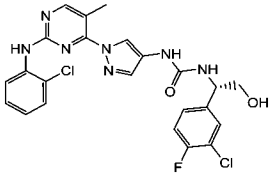
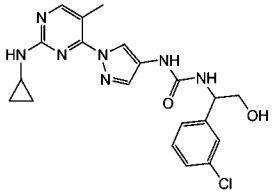
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
1		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s 1H), 8.38 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.59 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H)	1
2		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)	1
3		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.34 (s, 3H),	1

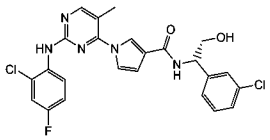
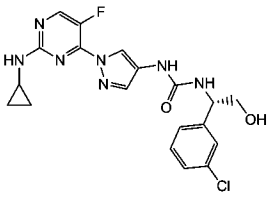
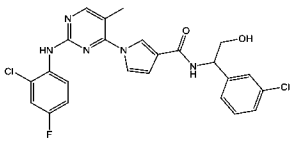
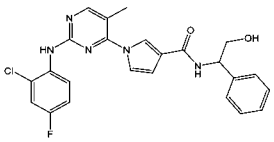
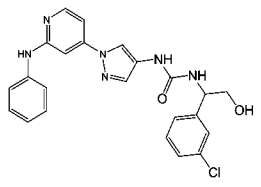
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			0.63 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 0.44 (s, 2H)	
4		(R)-1-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.01 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H)	1
5		1-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.59 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.79 Hz, 1H,), 1.36 (d, J = 6.79 Hz, 3H), 1.2 (s, 1H)	1
6		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(環丙基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.015 - 4.94 (m, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 2.73 - 2.72 (m, 1H), 0.67 - 0.66 (m, 2H), 0.47 (s, 2H)	1
7		(S)-1-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.59 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 3.04 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.73 - 7.71 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 2H)	1
9		1-(3-氯苯甲基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49	1

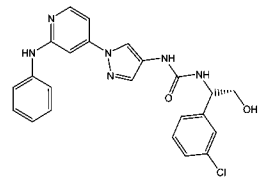
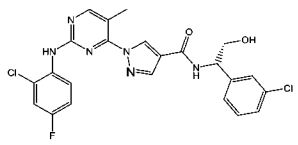
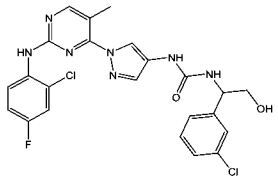
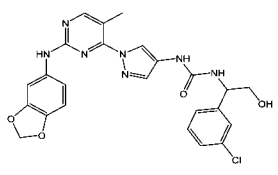
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 5H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)	
10		(*R*)-1-(1-(2-(2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 5H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)	1
11		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)	1
12		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(苯基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H),7.29 - 7.15 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.9 (br s, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H)	1
13		1-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(((R)-1-羥基-4-甲基戊-2-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.39 - 1.36 (m, 2H), 0.88 - 0.86 (m, 6 H)	2

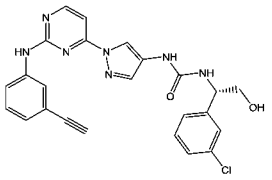
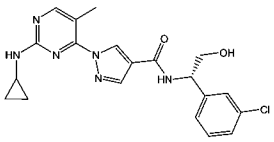
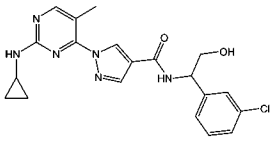
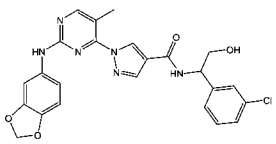
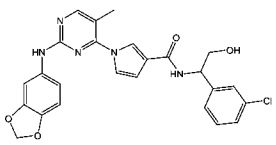
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
14		1-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((反-4-羥基環己基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.20 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.35 (m, 4H)	1
15		(S)-1-(1-(2-((4-(4-乙醯基哌啡-1-基)-2-甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (br s, 6H), 3.10 (d, J = 24.8 Hz, 4H), 2.03 (s, 3H)	1
16		1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(環丙基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.74 - 2.72 (m, 1H), 0.68 - 0.66 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.46 (s, 2H)	1
18		(S)-3-(1-(2-(環丙基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-甲基脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.69 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 4H), 7.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.55 - 5.52 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 0.87 - 0.83 (m, 2H), 0.57 (br s, 2H)	2

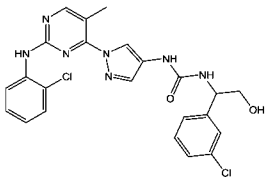
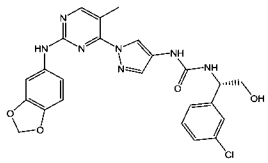
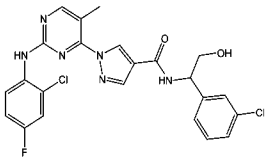
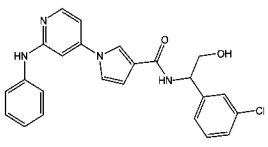
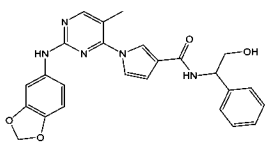
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
20		(S)-1-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$, 數滴 MeOD): 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.12 - 7.10 (m, 1H) 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H) 4.87 - 4.84 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H)	2
21		(S)-1-(1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.60 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.83 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.99 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H)	1
22		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((4-(4-甲基哌啉-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 4.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.08 (br s, 3H), 2.31 (br s, 2H) (一些脂族質子與溶劑信號合併)	1
23		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(5-甲基-2-(吡啶-3-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.79 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.0 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)	2

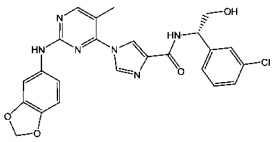
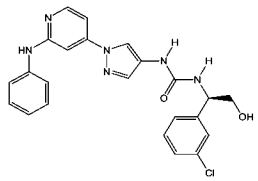
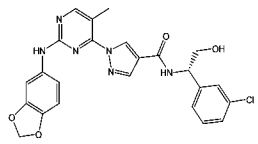
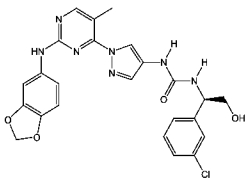
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
24		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(吡啶-3-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.08 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H)	2
25		(S)-1-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)	2
26		(S)-1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.31 (m, 2H), 7.20 - 717 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)	2
27		(S)-1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1Hz), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)	2
28		1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.54	2

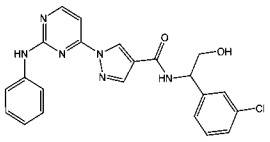
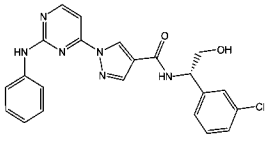
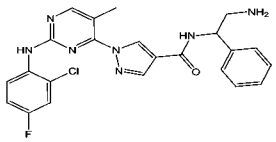
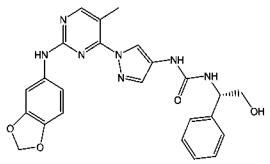
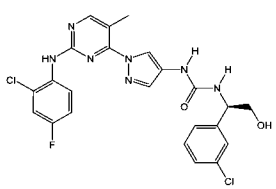
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			(m, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.64 - 0.62 (m, 2H), 0.43 (br s, 2H)	
29		(S)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 3.65 - 3.64 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。	3
30		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(環丙基胺基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (br s, 2H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.60 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 1H), 0.65 (d, J = 6 Hz, 2H), 0.45 (s, 2H)	1
31		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)	3
32		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
33		1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J	7, 1

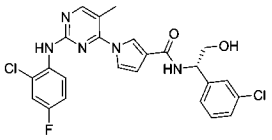
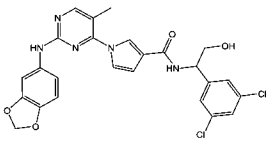
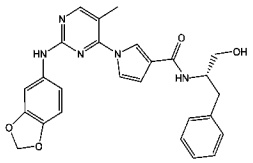
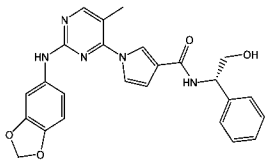
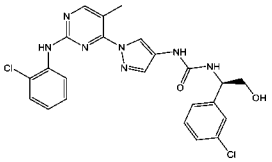
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			= 8 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H)	
34		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H)	7, 1
35		(S)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 - 7.7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)	3
36		1-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.9 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)	2
37		1-(1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.722 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)	2

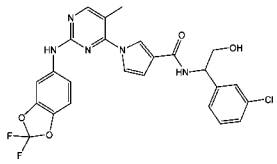
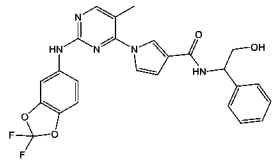
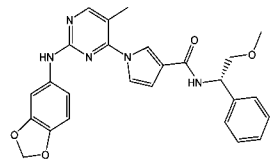
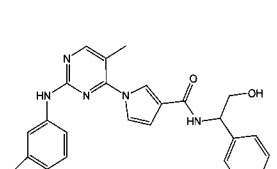
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
38		(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((3-乙炔基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 2H)	2
39		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 0.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H)	3
40		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H), 5.04 - 4.90 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.65 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 0.47 (br s, 2H)	3
41		1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.06 - 5.04 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H)	3
42		1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H),	3

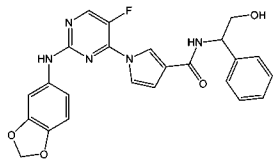
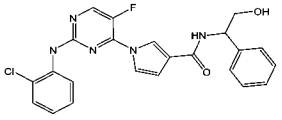
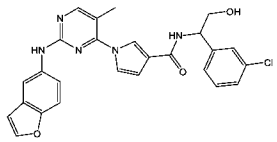
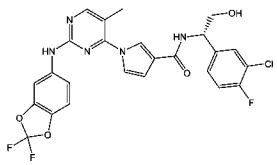
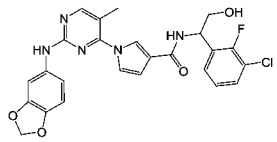
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		醯胺	5.94 (s, 2H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	
43		1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 4H), 7.13 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)	2
44		(S)-1-(1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.8 - 6.79 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.0 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)	2
45		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)	3
46		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.35 - 8.1 (m, 2H), 8.0 - 7.9 (m, 1H), 7.8 - 7.55 (m, 2H), 7.5 - 7.11 (m, 7H), 7.11 - 6.71 (m, 4H), 5.1 - 4.90 (m, 2H), 3.65 (br s, 2H)	7
47		1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4	3

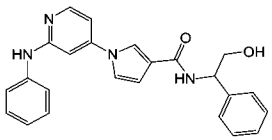
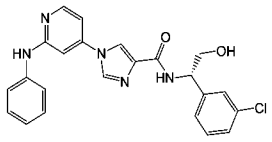
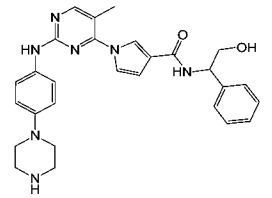
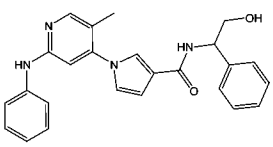
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2.29 (s, 3H)	
48		(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.65 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.03 (br s, 2H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)	6
49		(R)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.10 (m, 6H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 4.98 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H)	7, 1
50		(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H)	3
51		(R)-1-(1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.99 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)	2

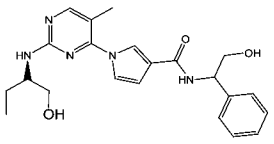
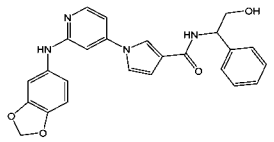
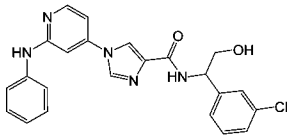
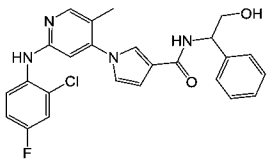
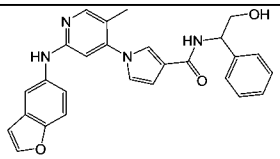
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
52		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 6H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 5.1 - 4.9 (m, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 2H)	3
53		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 6H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 4.98 (t, J = 2 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H)	3
54		N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.04 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 2.85 - 2.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)	4
55		(S)-1-(1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H) 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.9 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)	2
56		(R)-1-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 1H),	2

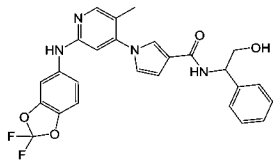
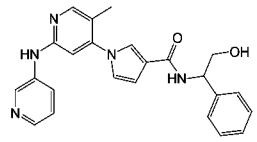
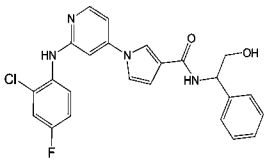
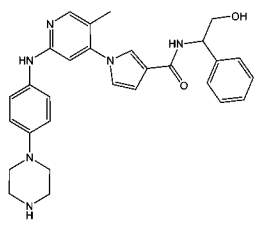
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			4.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 1H), 3.64 - 3.65 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)	
57		(S)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.47 -7.19 (m, 7H), 6.75 (s, 1H), 5.03 - 5.01 (m, 1H), 3.64 (br s, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
58		1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 5H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
59		(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.38 (m, 2H), 7.24 - 7.23 (m, 4H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.46 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.28 (s, 3H)	3
60		(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 6H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 3.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
61		(R)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.8	2

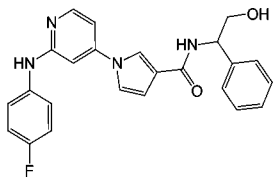
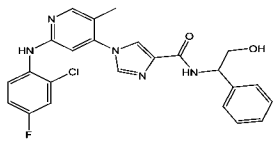
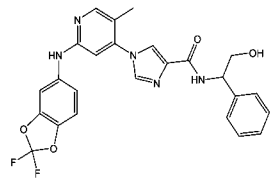
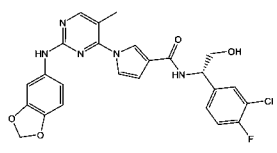
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			Hz,1H), 6.83 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)	
62		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 6.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.06 - 5.03 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)	3
63		1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.38(m, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)	3
64		(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41- 7.38 (m, 4H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.28 - 5.22 (m, 1H), 3.65 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)	3
65		1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)	3

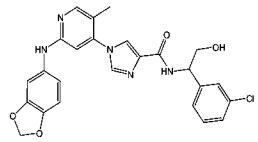
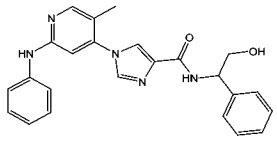
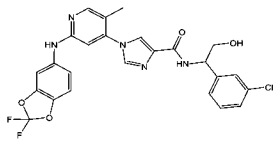
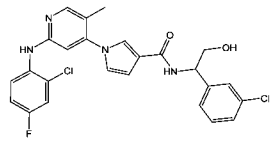
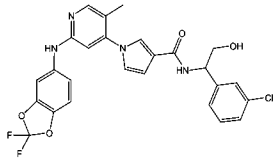
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
66		1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.67 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H) 7.57 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 5H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H)	3
67		1-(2-((2-氯苯基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s 2H), 7.35 - 7.34 (m, 3H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 2H)。	3
68		1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)	3
69		(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)	3
70		1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥基	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 4H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz,	3

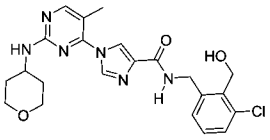
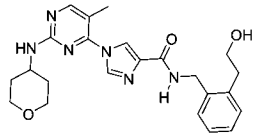
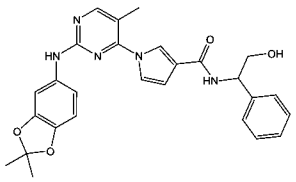
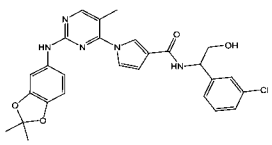
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	
71		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.18 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 5H), 7.04 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.70 - 306 (m, 2H)	7
72		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H) 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H)	13
73		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(哌啉-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7. 28 (m, 2 H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 8H), 2.29 (s, 3H)	3
74		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.04 (s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61(d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H) 7.29 - 7.22 (m, 5H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.06 - 5.01(m, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.66 -	8

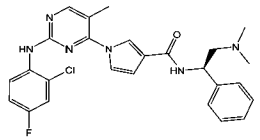
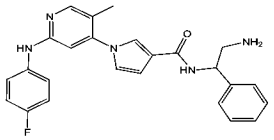
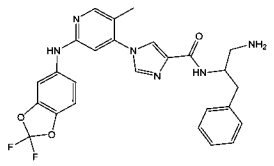
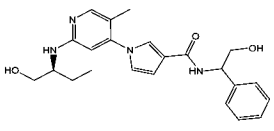
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			3.63 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)	
75		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.81(s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.32 (br s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.64 (br s, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 1H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H)	3
76		1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (s, 2 H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.21 -7.19 (m, 2H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H)	7
77		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H)	7
78		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)	8
79		1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.02(s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2 Hz,	8

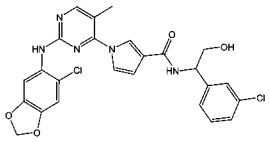
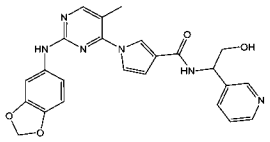
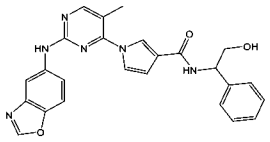
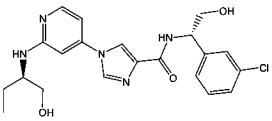
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)	
80		1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)	8
81		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-(吡啶-3-基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.07 - 5.05 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。	8
82		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 4H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 1H), 4.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)。	7
83		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(哌啡-1-基)苯基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H),	3a

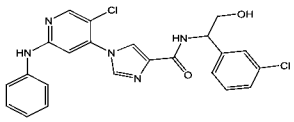
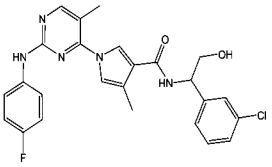
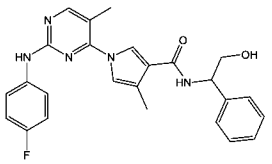
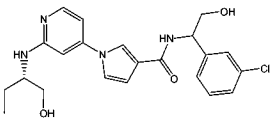
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.75(s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.06 - 5.04 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.89 (s, 4H), 2.13 (s, 3H)	
84		1-(2-((4-氟苯基)胺基)吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 14.0 Hz, 3H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.06 -5.01 (m, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 2H)。	7
85		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.91(s, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H)	11
86		1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.36 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)	11
87		(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.29	3

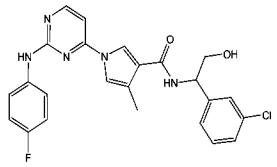
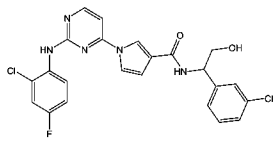
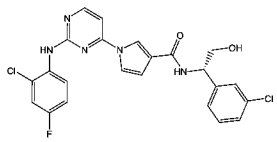
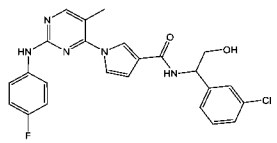
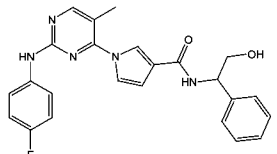
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			(s, 3H)	
88		1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.97 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.03 - 5.01 (m, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)	11
89		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 4H), 6.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H)。	11
90		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.36 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)	11
91		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)	3a
92		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.29 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H),	3a

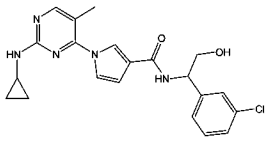
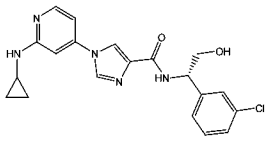
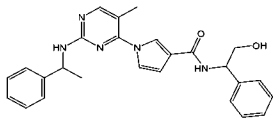
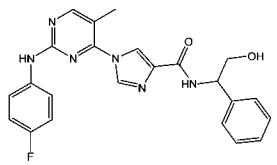
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)	
93		N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.62 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 5.24 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.9 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)	4, 3
94		N-(2-(2-羥基乙基) 苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 3H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)	4, 3
95		1-(2-((2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 - 740 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.22 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.78 (m, 1H), 6.72 - 6.70 (m, 1H), 5.05 - 5.03 (m, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.6 (s, 6H)	3
96		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.81 - 6.8 (m, 1H), 6.69	3

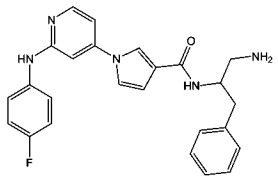
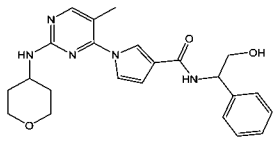
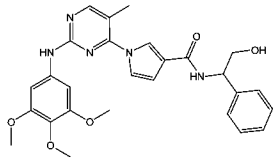
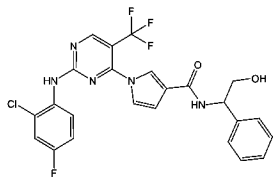
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	- 6.67 (m, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 5.25 - 5.23 (m, 1H), 4.0 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)	
97		(R)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-(二甲基胺基)-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 6H)	3
98		N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.60 (br s, 2H), 5.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)	9
99		N-(1-胺基-3-苯基丙-2-基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (t, *J* = 1.6 Hz, 3 H), 7.29 - 7.20 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.09 (s, 3H)	9
100		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.03 - 5.02 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.66 - 1.65 (m, 1H), 1.42 - 1.38 (m, 1H), 0.81 (t, *J* = 12. 8 Hz, 3H)	8

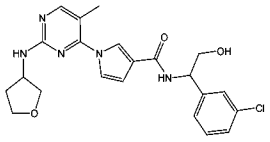
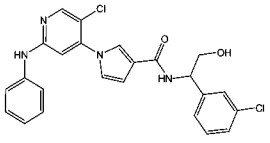
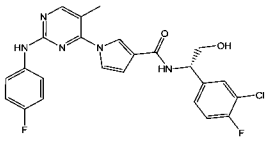
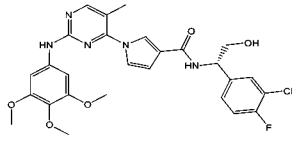
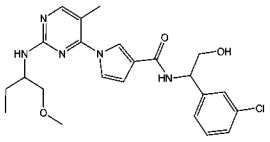
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
101		1-(2-((6-氯苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 3H), 7.21 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.92 - 4.91 (m, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)	3
103		1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-(吡啶-3-基)乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)	3
104		1-(2-(苯并[d] 噁唑-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 1.99 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H)	3
105		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((R)-1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 6.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 2H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 1.67 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.61 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H)	13

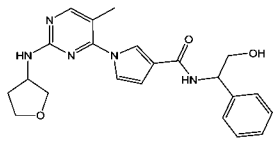
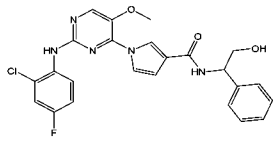
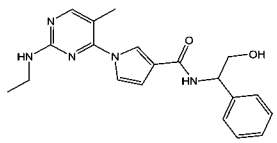
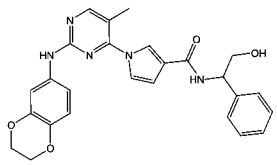
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
106		1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 5.02 - 5.01 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H)	10
107		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)	3
108		1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.36 - 7.73 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。	3
109		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	13

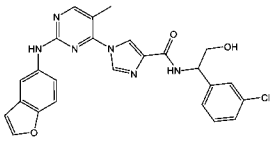
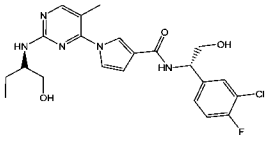
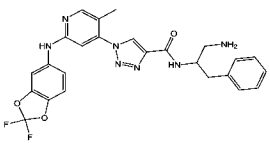
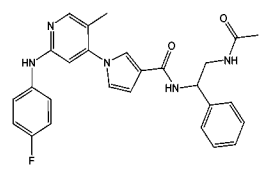
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
110		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.75 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 14 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。	3
111		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.65 (s, 2H)。	3
112		(S)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.65 (s, 2H)。	3
113		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。	3
114		1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, *J*	3

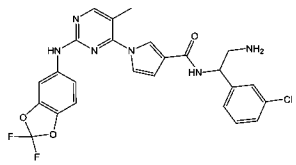
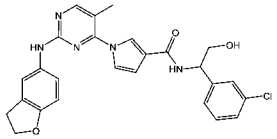
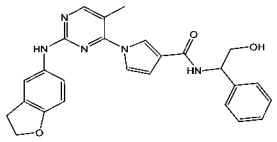
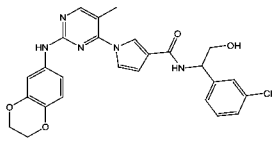
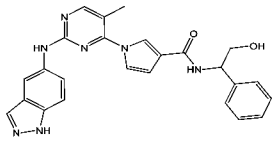
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			= 7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。	
115		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.66 - 0.63 (m, 2H), 0.45 (s, 3H)。	3
116		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 0.43 (s, 2H)。	13
117		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((1-苯基乙基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.21 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.01 (m, 7H), 6.72 - 6.71 (m, 1H), 5.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.39 - 3.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.07 (t, *J* =7.2 Hz, 1H)。	3
118		1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.26	6

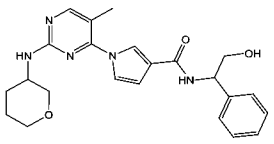
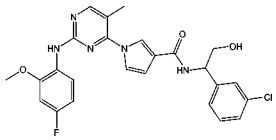
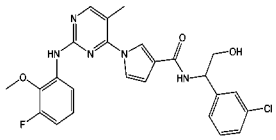
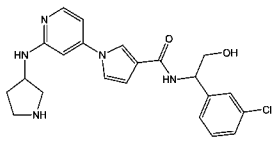
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			(s, 3H)。	
119		N-(1-胺基-3-苯基丙-2-基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, J = 4 Hz, 4H), 7.14 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 10 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.65-2.48 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (s, 2H)。	9
120		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 3H), 7.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.86 (t, J = 14 Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H)	3
121		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.3 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 6.7 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	3
122		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 5H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H)	3

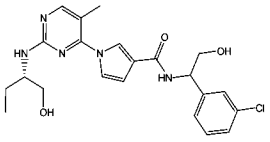
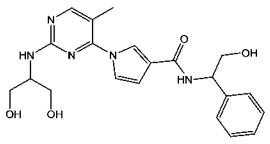
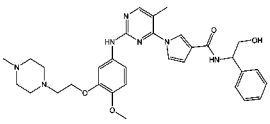
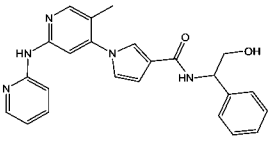
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
123		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 1H)	3
124		1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 7.17 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.06 - 5.0 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H)	10
125		(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.7 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3 .68 - 3.61 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)	3
126		(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	3
127		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((1-甲氧基丁-2-	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (s, 2H), 7.95 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.28 (s,	3

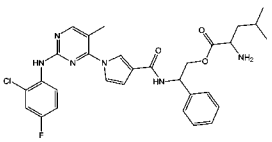
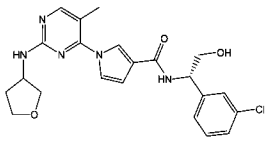
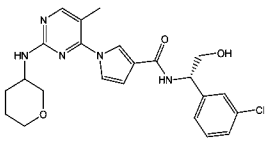
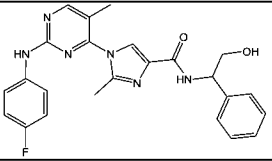
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1H), 6.97 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.0 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.35 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.45 - 1.43 (m, 1H), 0.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)	
128		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 1H)	3
129		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 5.05 - 5.0 (m, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 2H)	3
130		1-(2-(乙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)	3
131		1-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呾-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7 .41 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 5H),	3

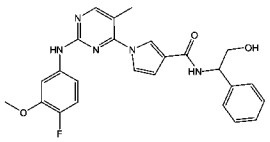
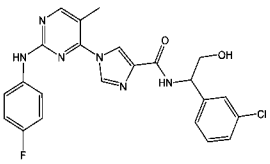
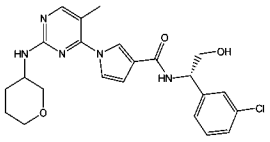
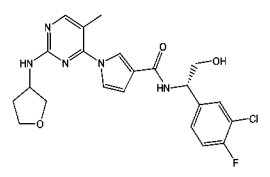
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 4H), 3.66 - 3.64 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)	
132		1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.77 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)	6
133		N-((S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)	3
134		N-(1-胺基-3-苯基丙-2-基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.29 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 8H), 6.94 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.16 - 2.83 (m, 3H), 1.97 (s, 3H)	12
135		N-(2-乙醯胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 3H), 7.35 (s, 5H), 7.11 (s, 3H), 6.71 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)	9

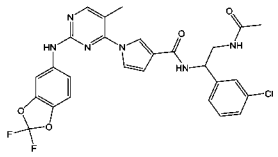
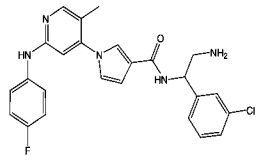
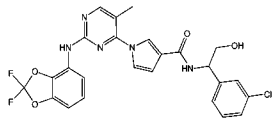
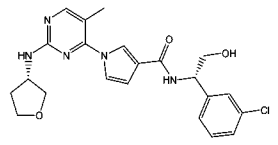
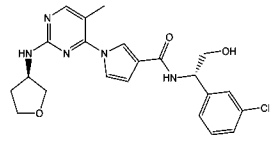
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
136		N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 與 CDCl3 峰合併, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。	4
137		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.41 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 6.76 (s,1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
138		1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.4 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
139		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呾-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.33 (s, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
140		1-(2-((1H-吲唑-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.87 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H),	3

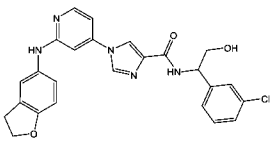
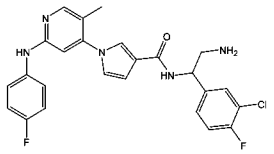
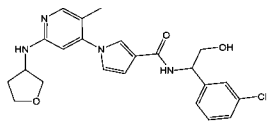
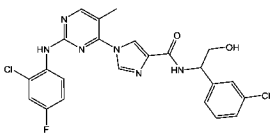
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	7.55 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.08 - 505 (m, 1H), 4.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)	
141		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H,), 3.08 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)	3
142		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (s, 1H), 8.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.34 -7.27 (m, 3H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)	3
143		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.09 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)	3
145		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(吡咯啶-3-基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.20 (s, 1H), 8.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 15.2 Hz, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 5.02 (d, *J*	13

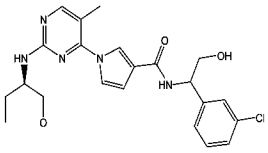
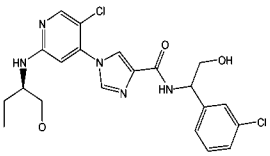
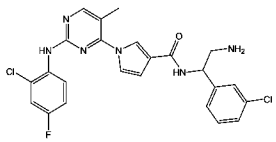
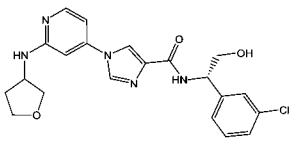
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		胺	= 7.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H)	
146		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 5H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.862 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)	3
147		1-(2-((1,3-二羥基丙-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 7H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)	3
148		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-甲氧基-3-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙氧基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (s, 4H), 2.25 (s, 3H)	3
149		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-(吡啶-2-基胺基)吡啶-4-基)-	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H),	3

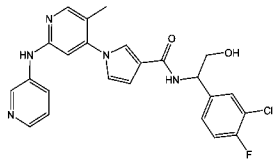
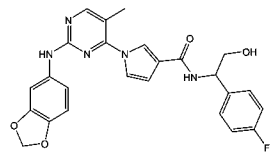
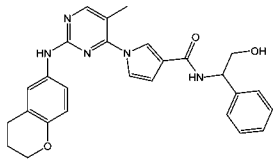
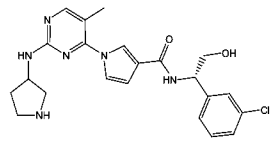
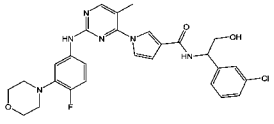
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		1H-吡咯-3-甲醯胺	7.54 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.37 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)	
150		2-胺基-4-甲基戊酸 2-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺基)-2-苯基乙酯	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.49 -7.38 (m, 6H), 7.36 -7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.37 - 5.35 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.71(s, 1H), 1.61 - 1.55(m, 1H), 1.43 - 1.35(m, 2H), 0.70 (t, *J* = 3.2 Hz, 6H)	3, 18
151		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)	3
152		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 3.09 (d, *J* = 10Hz, 1H), 2.22 (s, 4H), 1.94 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.55 (s, 2H)	3
153		1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70-7.67	5

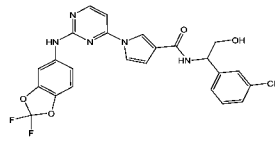
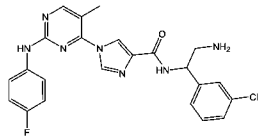
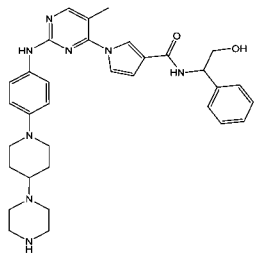
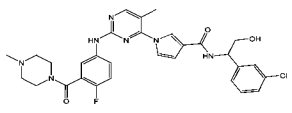
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		1-苯基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-4-甲醯胺	(m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)	
154		1-(2-((4-氟-3-甲氧基苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.08 (m, 7H), 6.82 (s, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)	3
155		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)	6
156		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)	3
157		N-((S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 - 8.23 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 3H), 3.53 (s, 1H), 2.23 (s,	3

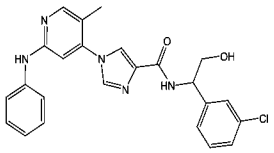
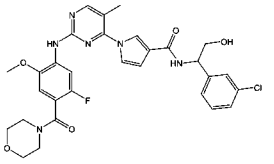
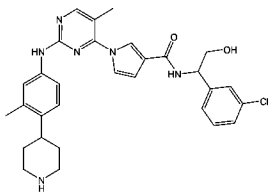
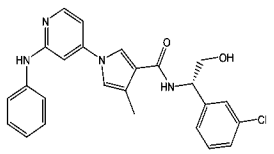
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H)	
158		N-(2-乙醯胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.47 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)	4, 19
159		N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.09 - 7.06 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (br s, 2H), 2.14 (s, 3H)	9
160		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-4-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.16 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)	3
161		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)	3
162		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.66	3

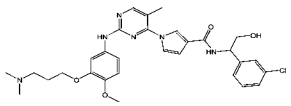
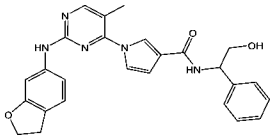
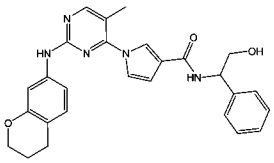
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			(m, 3H), 3.53 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.87 (t, *J* = 6.4 Hz,1H)	
163		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 2H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.8 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (br s, 2H), 4.47 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H)	13
164		N-(2-胺基-1-(3-氯-4-氟苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H),7.66 - 7.14 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.09 - 7.06 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)	11
165		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.11 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 3H), 3.50 - 3.28 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 1H)	11
166		1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 3H), 7.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)	6

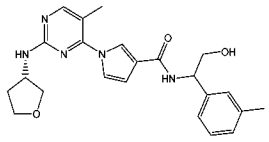
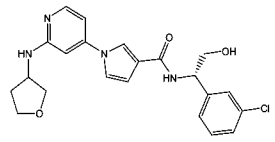
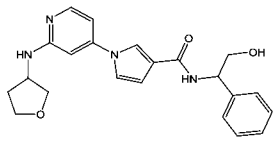
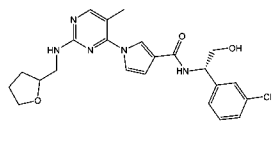
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
167		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((R)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.05 - 5.0 (m, 1H), 4.92 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 - 6.63 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.37- 3.28 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.68 -1.61 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H)	3
168		1-(5-氯-2-(((R)-1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.22 (s, 2H), 0.88 - 0.85 (m, 3H)	10
169		N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.4 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 6H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)	4
170		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.71 (t, J = 8 Hz, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.81 - 1.79 (m, 1H)	13

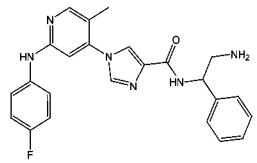
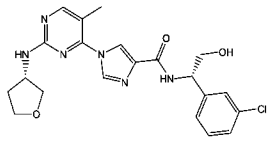
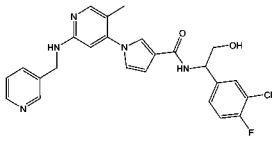
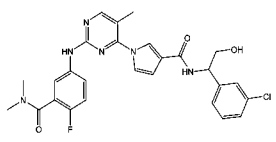
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
171		N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(吡啶-3-基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 8.09 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.16 (s, 3H)	11, 3
172		1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.12 (t, *J* = 9.2 Hz, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
173		1-(2-(吭唍-6-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.37 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 7.20 (d, *J* = 8Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.07- 4.0 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.88 (s, 2H)	3
174		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(吡咯啶-3-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 12 Hz, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01 - 1.99 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 1H)	3
175		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味啉	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2	3

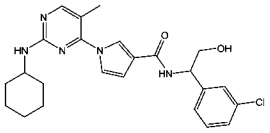
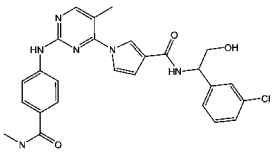
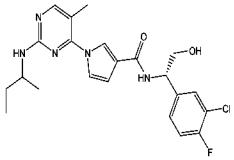
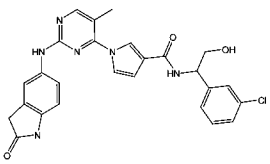
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 13.6 Hz, 6H), 2.97 (s, 4H), 2.31 (s, 3H)	
176		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.95 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 7.2 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 3H)	3
177		N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.8 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (br s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 3H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.93 - 4.92 (m, 1H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)	4
178		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(4-(哌啉-1-基)哌啶-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.38 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) 4.86 (s, 1H), 3.62 (t, *J* = 11.6 Hz, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.58 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 10.8 Hz 3H), 1.49 (d, *J* = 10 Hz, 3H)	3
179		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(4-甲基哌啉-1-羰基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.78	3

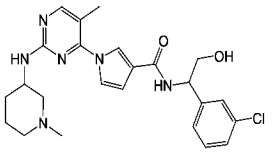
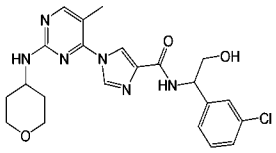
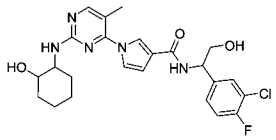
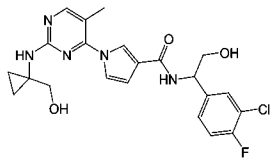
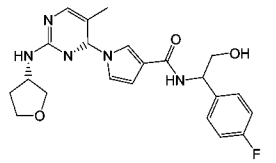
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		咯-3-甲醯胺	(s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.32 (s, 5H), 2.21 (s, 2H), 2.15 (s,3H)	
180		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.11 (s,1H) 8.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 6.88 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 -3.71 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)	11
181		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((5-氟-2-甲氧基-4-(味啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 7H), 3.53 (br s, 3H), 2.30 (s, 3H)	3
182		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 3.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.66 - 1.52 (m, 4H)	3
183		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-4-甲基-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 3H),	7

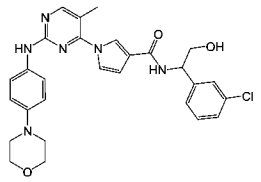
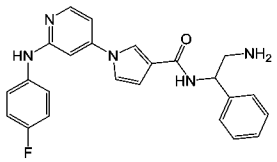
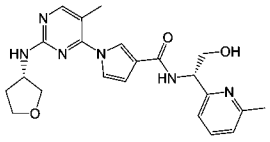
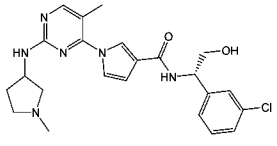
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		胺	7.20 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.63 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H)	
184		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((3-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-4-甲氧基苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.8 - 6.79 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (br s, 3H), 2.32 - 2.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.1 (s, 6H), 1.84 - 1.77 (m, 2H)	3
185		1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 5H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)	3
186		1-(2-(㗁唏-7-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.22 - 7.21 (m, 2H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 1.21 (s, 2H)	3

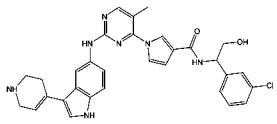
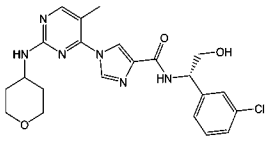
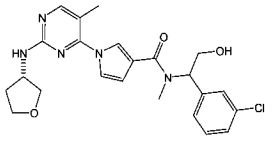
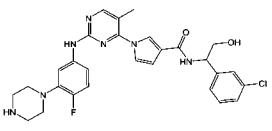
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
187		N-(2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.02 - 4.97 (q, *J* = 8 Hz, 1H), 4.84 - 4.81 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 4.36 - 4.35 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H)	3
188		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.18 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.78 - 1.77 (m, 1H)	13
189		N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(2-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.13 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 5.0 - 4.85 (m, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H)	13
190		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)嘧啶-4-	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 6.4Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.05 -	3

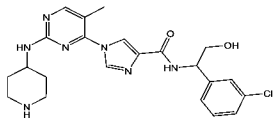
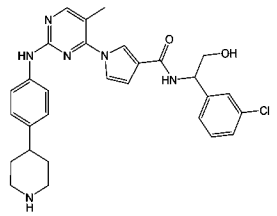
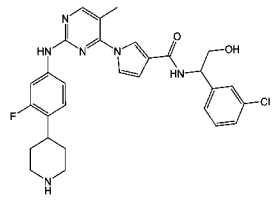
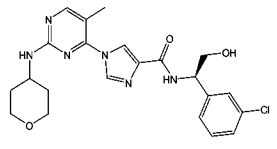
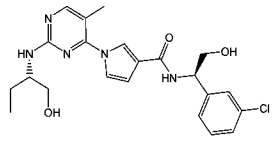
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	5.03 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.7 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 3H), 3.4 - 3.34 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.88 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.56 (m, 1H)	
191		N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)。	11
192		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H) 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 15.6 Hz, 3H), 5.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 3H), 3.55 - 3.28 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H)	6
193		N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((吡啶-3-基甲基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.33 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)	11, 6
194		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((3-(二甲基胺甲醯基)-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.82 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H),	3

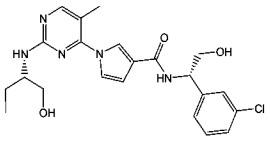
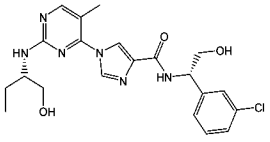
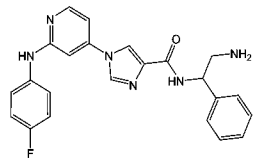
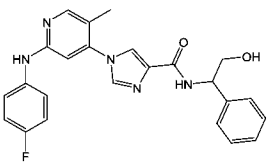
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			2.96 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	
195		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環己基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 3H), 1.3 - 1.12 (m, 6H)	3
196		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(甲基胺甲醯基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.2 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.8 - 7.75 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 4 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H)	3
197		1-(2-(第二丁基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	3
198		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.2 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)	3

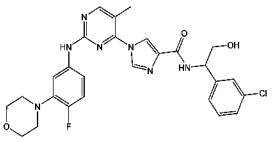
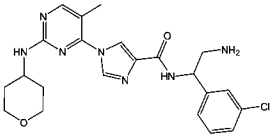
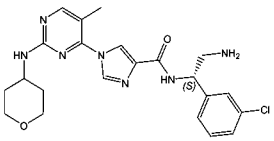
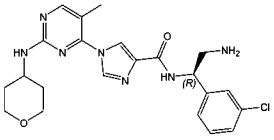
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
199		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.01 (s, 1H) 6.73 (s, 1H), 5.02 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.64 (d, J = 4 Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.63 - 1.48 (m, 4H)	3
201		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 5.05 - 4.98 (m, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.71 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)	6
202		N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2-羥基環己基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 4H)	3
203		N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((1-(羥基甲基)環丙基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 13.2 Hz, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 0.75 (s, 2H), 0.62 (s, 2H)	3
204		N-(1-(4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (s,	3

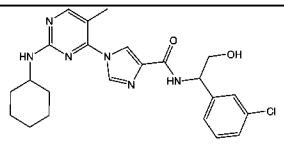
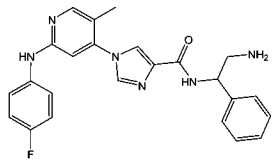
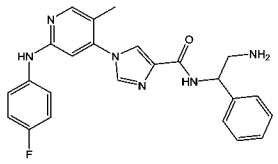
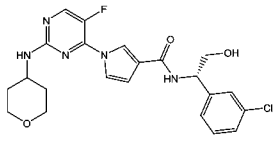
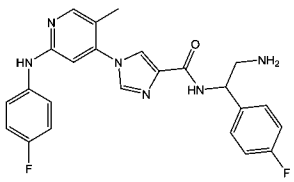
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			1H), 3.86 (t, *J* = 8 Hz , 1H), 3.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H)	
205		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(N-味啉基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H)	3
206		N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.19 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.34 - 5.30 (m, 1H), 3.22 (s, 2H)。	7, 4
207		N-((S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H)	3
208		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.94 (t, *J* = 6 Hz,	3

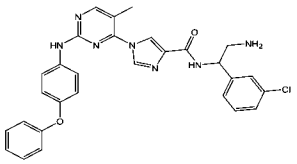
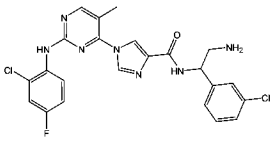
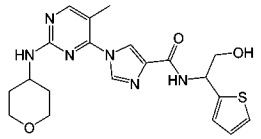
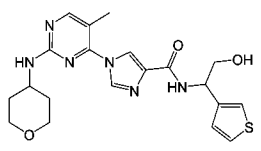
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		胺	1H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 3.66 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.00 (br s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)	
209		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺鹽酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.31 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.68 - 3.66 (d, J = 8 Hz, 3H), 3.3 (s, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 3H), 2.31 (s, 3H)	3
211		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.29 (br s, 1H), 5.02 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.85 - 3.82 (br s, 3H), 3.72 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.39 - 3.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 8 Hz, 2H)。	6
212		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-N-甲基-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 4H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.53 - 351 (m, 1H), 2.90 (br s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 4H), 1.86 - 1.84 (m, 1H)	3
213		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(哌啡-1-基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.06 - 7.00 (t, J = 12.4 Hz, 1H,), 6.81 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 2.97 (d, J = 12 Hz, 8H), 2.32 (s, 3H)	3

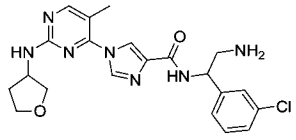
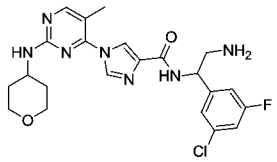
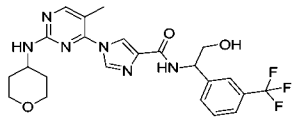
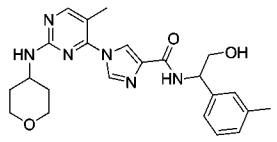
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
214		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.9 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 3H), 5.03 - 5.02 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 1.60 (d, J = 8 Hz, 2H)	6
215		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H),7.31 (d, J = 16 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.49 (s, 4H), 2.97 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.8 Hz, 2H)	3
216		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.3 - 3.27 (m, 2H) 3.02 - 2.99 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 4H)	3
217		(R)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.37 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.02 - 5.00 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)	6
218		N-((R)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (s,1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8	3

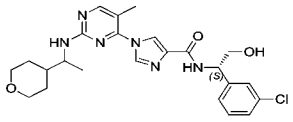
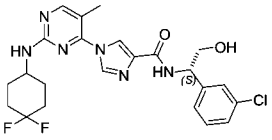
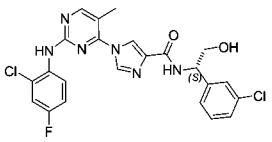
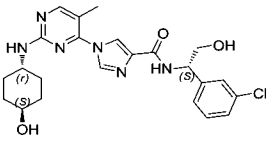
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 8 Hz, 3H)	
219		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 6.79 - 6.77 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.02 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3 .82 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.64 - 1.62 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 8 Hz, 3H)。	3
220		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.44 - 1.40 (m, 1H), 0.851 (t, *J* = 8 Hz, 3H)	6
221		N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.19 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.01 - 3.0 (m, 1H), 2.92 - 2.90 (m, 1H)	11
222		1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H,) 7.67 - 7.59 (m, 2H) 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t,	11

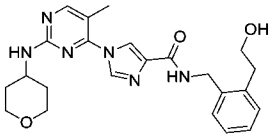
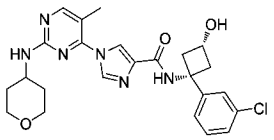
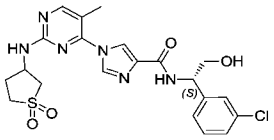
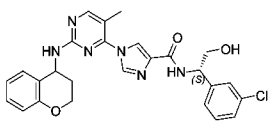
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			J=7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* =6.8 Hz, 1H,), 7.08 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H) 5.03 - 4.96 (m, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H)	
223		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味啉基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.02 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.96 (s, 4H), 2.27 (s, 3H)	6
225		N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 4.91 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.47 - 3.26 (m, 3H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H)	4
225a		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺，鏡像異構物#1	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 4.97 (br s, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, *J* =11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。	4, 20
225b		(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺，鏡像異構物#2	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.02-4.91 (m, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.4 (m, 2H)。	4
226		N-(1-(3-氯苯基)-	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s,	6

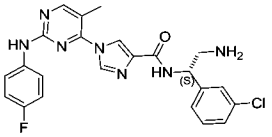
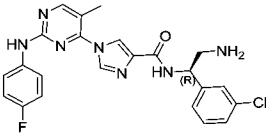
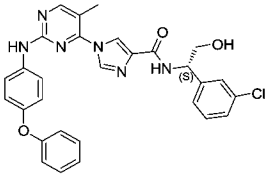
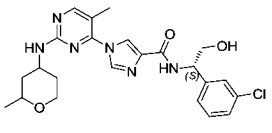
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		2-羥基乙基)-1-(2-(環己基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 3.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.55 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1.28-1.20 (m, 6H)	
227		N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺，鏡像異構物#1	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.5 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.03 - 5.02 (m, 1H), 4.0 (br s, 2H), 3.11 - 3.06 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)	11
228		N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺，鏡像異構物#2	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.11-3.06 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)	11
229		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-氟-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.47 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 1.83 - 1.80 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H)	3
230		N-(2-胺基-1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* =	11

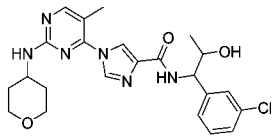
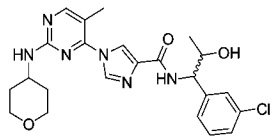
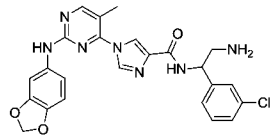
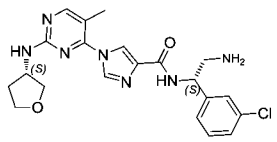
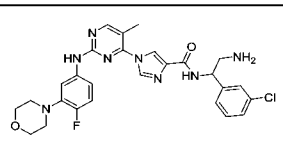
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		甲醯胺	8.8 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)	
231		N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((4-苯氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 5H), 7.06 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 4H), 5. 24 (br s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.85 (t, *J* = 8 Hz, 2 H)	4
232		N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (s,1H), 8.89 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (br s, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 5.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)	4
233		N-(2-羥基-1-(苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 1H), 5.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.9 (br s, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 10.8 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)。	6
234		N-(2-羥基-1-(苯硫-3-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H),	6

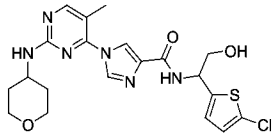
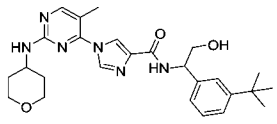
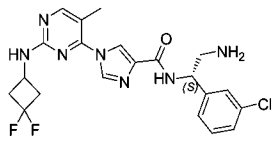
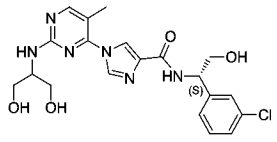
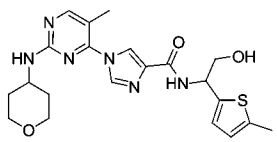
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H)。	
235		N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 5.28 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.34 - 3.84 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.33 - 3.19 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H)。	4
236		N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.18 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.49 (br s, 2H)	4
237		N-(2-羥基-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H)	3
238		N-(2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 - 4.96 (m, 2H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.30 (s,	3

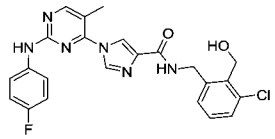
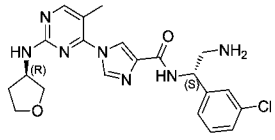
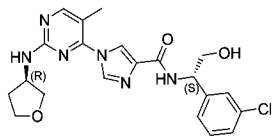
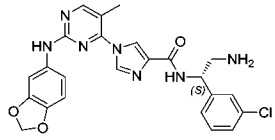
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			3H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H)), 1.52 - 1.43 (m, 2H)。	
239		1-{5-甲基-2-[1-(四氫-哌喃-4-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡咯-3-甲酸[(S)-1-(3-氯-苯基)-2-羥基-乙基]-醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.32 - 3.16 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.58 (t, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)	17, 6
240		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.58 - 1.55 (m, 2H	4, 6
241		(S)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (s, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 2H), 3.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)。	6
242		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((1r,4S)-4-羥基環己基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 2H), 4.479 - 4.471 (m, 1H), 3.72 - 3.71 (m, 2H),3.70 (br, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 1H),2.15 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 4H), 1.27 - 1.19 (m, 4H)。	3, 6

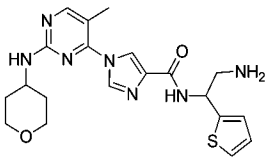
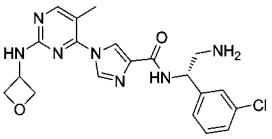
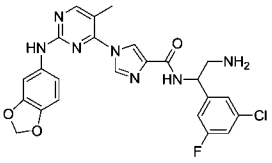
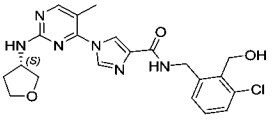
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
243		N-(2-(2-羥基乙基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.46 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 3H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。	3
245		N-((1s,3s)-1-(3-氯苯基)-3-羥基環丁基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1H),7.32 (t, J = 8Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6Hz, 1H), 3.98 - 3.81(m, 4H), 3.35 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.92 (b, 2H), 2.38 (b, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)。	6
246		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((1,1-二氧負離子基四氫苯硫-3-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.40 - 8.39 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (bs, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 5.00 (q, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.98 - 2.95 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 4H),	4, 6
247		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(吡唍-4-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 - 8.37 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (bs, 2H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (bs, 1H), 5.0 (q, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 7.6 Hz, 1H), 4.28 -	6

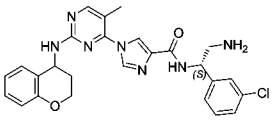
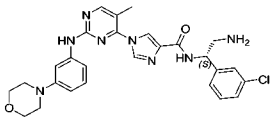
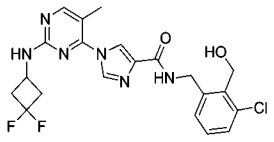
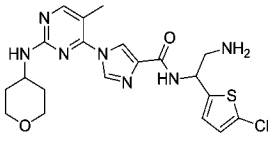
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			4.18 (m, 2H), 3.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 2H)。	
248		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.86 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)	4
249		(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.79 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)	4
250		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-苯氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.79 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz,2H), 7.33 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m,5H), 7.07 - 7.045 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 4H), 5.03 - 4.98 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)	6
251		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 - 8.32 (m, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 8.15 - 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.269 - 7.260 (m, 1H), 6.984 (br, 1H), 5.052 - 5.00 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 2.24 - 2.18 (m, 3H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 1H), 1.07 - 1.05 (m, 1H)。	6

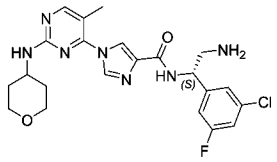
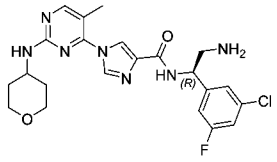
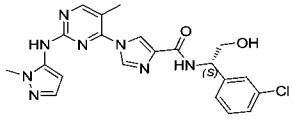
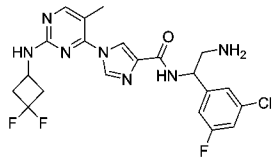
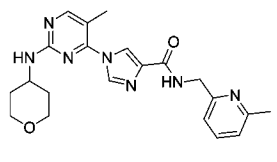
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
252		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基丙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（異構物#2）	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.43-8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H),8.05 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 4.98 - 4.97 (m, 1H), 4.80 - 4.76 (m,1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.38-3.27 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.02 (m, 3H)。	3
253		N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基丙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺 （異構物#1）	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 4.98 - 4.97 (m, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.06 - 4.0 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.38-3.26 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 3H)。	3
254		N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m,4H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.9 (s, 1H), 3.3 - 2.80 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)	3
255		N-((S)-2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.52 - 3.27 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.86 (br s, 2H)	20
256		N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),	3

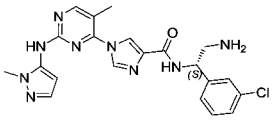
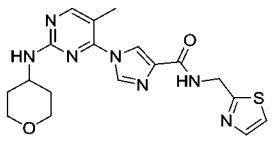
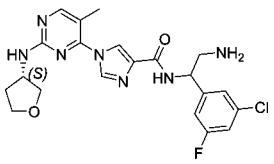
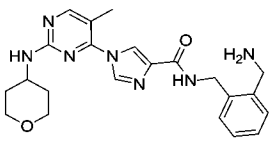
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		啉基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	7.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H),3.70 (s, 4H), 2.97 (s, 5H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)	
257		N-(1-(5-氯苯硫-2-基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s,1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 5.24 - 5.17 (m, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 5H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)。	3
258		N-(1-(3-(第三丁基)苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (t, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)	3
259		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 4H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.54 (br s, 2H)。	20
260		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((1,3-二羥基丙-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.89 (br, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.49 - 3.47 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)。	6
261		N-(2-羥基-1-(5-甲基苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77	3

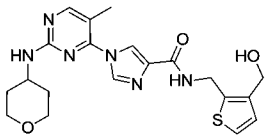
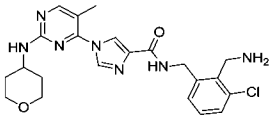
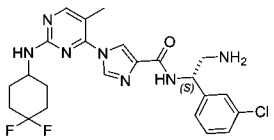
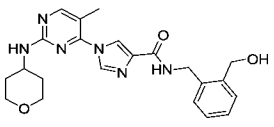
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (m, 3H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)	
262		N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz 2H), 5.24 (t, J = 5.2 Hz 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)。	3
264		N-((S)-2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.54 (br s, 2H)。	20
265		N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 1H),1.89 (s, 1H)。	3
266		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H),	20

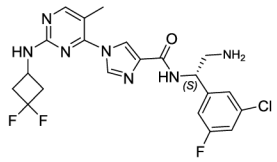
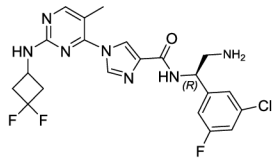
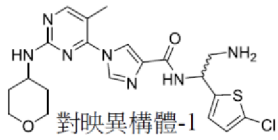
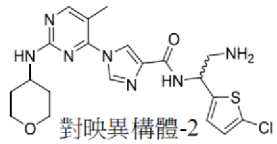
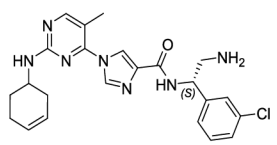
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		甲醯胺	4.93 - 4.88 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)	
267		N-(2-胺基-1-(苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H),8.10 (s, 1H),7.36 - 7.33 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 5.18 - 5.16 (m, 1H), 3.84 (s,1H), 3.82 (m, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.82 - 1.79(m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 4H)。	3
268		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-(氧呾-3-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 - 8.08 (b, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.92 - 4.87 (m, 2H), 4.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 1H) 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.54 (bs, 2H)。	20
269		N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.64 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.38 (s,1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H),7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.21(s, 3H)。	9
270		(S)-N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-(四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 5.23 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H)。	3

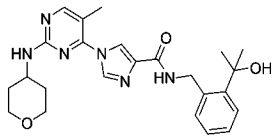
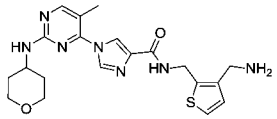
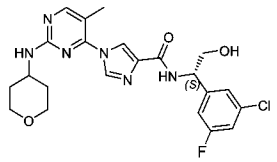
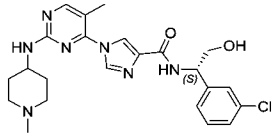
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
271		N-((S)-2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-(吡咣-4-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (br s, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 1.88 (br s, 2H)。	4
272		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((3-(N-味啉基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.73 (s, 1H), 8.57 - 8.53 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.41 (s,1H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.03 (t, J = 12 Hz, 1H), 4.92 - 4.91 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), (NH2 峰與溶劑合併)	4
273		N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 5.25 - 5.22 (m, 1H), 4.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 2.95 - 2.19 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。	3
274		N-(2-胺基-1-(5-氯苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.0 9 - 5.05 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.026 - 2.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。	4

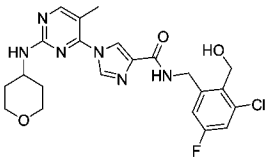
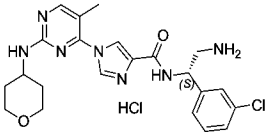
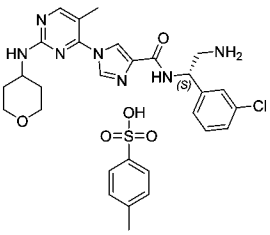
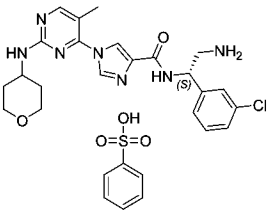
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
275		(*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.0 (bs, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H),3.38 - 3.35 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.51 -1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。	20
276		(*R*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.0 (bs, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H),3.38 - 3.35 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.51 -1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。	4
277		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 - 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 4H), 6.21-6.22 (s, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。	6
278		N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H),7.27 - 7.17 (m,3H), 4.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.94 -2.85 (m, 5H), 2.20(s, 3H),	4
279		1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-N-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 4.49 - 4.48 (m, 2H), 3.89 (s,1H), 3.85 - 3.82(m, 2H),	3

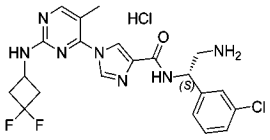
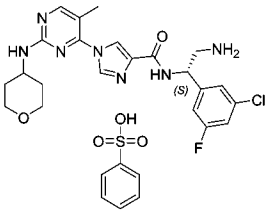
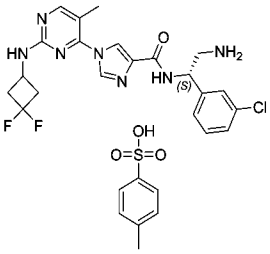
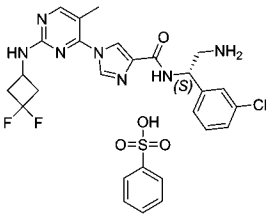
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			3.39 - 3.26 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.82 - 1.79(m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H)。	
280		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 6.21 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (bs, 2 H)。	20
281		1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-N-(噻唑-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.89 (bs, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H)；	3
282		N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H)。	4
283		N-(2-(胺基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 - 7.31(m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.82 (m, 4H), 3.36 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H),	3

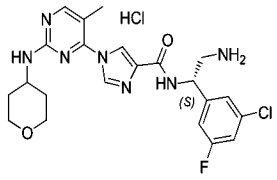
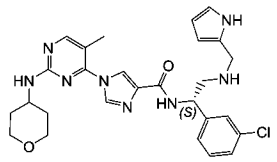
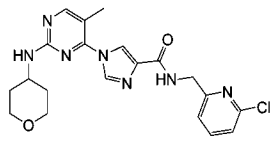
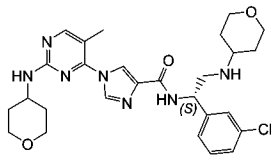
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			1.52 - 1.43 (m, 2H)。	
284		N-((3-(羥基甲基)苯硫-2-基)甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (s,1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.56 (m, 2H), 4.51 - 4.49 (m, 2H), 3.88 (br s, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H).	3
285		N-(2-(胺基甲基)-3-氯苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 - 3.84(m, 4H), 3.88 - 3.26 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 11.2 Hz, 2H)。	4
286		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (S, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 5H), 5.02 - 5.0 (m, 1H), 3.9 (bs, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 4H), 1.58 - 1.55 (m, 2H)。	20
287		N-(2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.21 - 5.18 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H)。	3

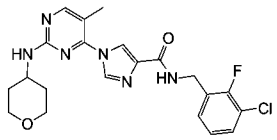
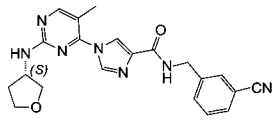
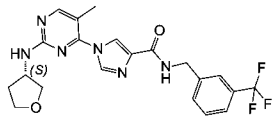
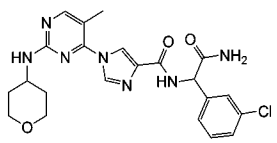
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
288		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.60 (d, J = 8.4Hz1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4Hz1H), 7.24 (m, 3H), 4.93 (d, J = 8 Hz1H), 4.16 (s, 1H), 2.93 (m,5H), 2.2 (s,3H), 1.96 (s, 2H)。	4
289		(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.60 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d J = 8.4Hz,1H), 7.25 (m, 3H), 4.93 (d, J = 8 Hz,1H), 4.16 (s, 1H), 2.95-2.9(m, 5H), 2.2 (s, 3H)。	4
290		N-(2-胺基-1-(5-氯苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（鏡像異構物#1）	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ8.58 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.35 (d, J =7.2Hz, 1H), 6.95(d, J =3.6Hz, 1H),6.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.4Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m,2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6Hz, 2H), 1.52 - 1.44(m, 2H)。	4
291		N-(2-胺基-1-(5-氯苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（鏡像異構物#2）	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ8.49 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.95(d, J = 3.6Hz, 1H),6.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.4Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6Hz, 2H), 1.52-1.44(m, 2H)。	4
292		N-((S)-2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-(環己-3-烯-1-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H),7.04 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 4H),5.62 (bs, 2H), 4.91 - 4.89 (m, 1H), 3.9 (bs, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.87(m, 1H), 2.28	20

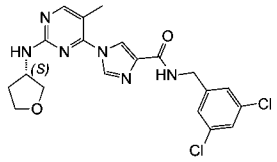
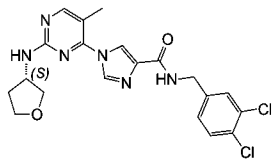
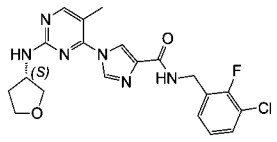
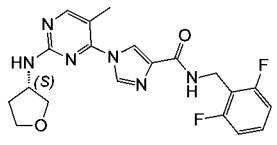
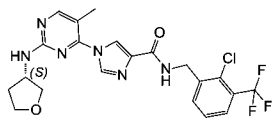
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			(s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (bs, 2H), 1.89-1.87 (m, 5H)。	
293		N-(2-(2-羥基丙-2-基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.15 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (bs, 1H), 3.8 (d, 11.2 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J =12 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.47 (d, J = 12.0 Hz, 2H)	3
294		N-((3-(胺基甲基)苯硫-2-基)甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90(br s, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。	4
295		(S)-N-(1-(3-氯-5-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.07 - 5.0 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 3H), 3.71 (t, J = 8.0, 2H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.17 (3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。	3
296		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42 (s, 1H),7.31(m, 4H), 5.03 (m, 2H), 3.71(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.63(s, 1H), 2.73 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.14 (m, 5H), 1.95(s, 2H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)	6

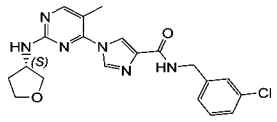
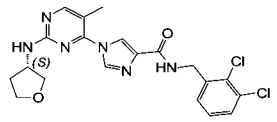
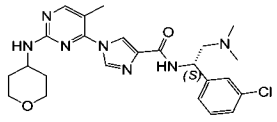
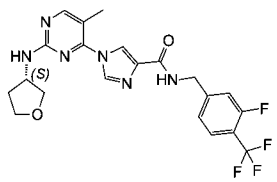
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
297		N-(3-氯-5-氟-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 5.22 (t, J = 5.6 Hz,1H), 4.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.82 (t, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H)。	3
298		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (br s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H)。	20
299		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺對甲苯磺酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.09 - 7.07 (br s, 3H), 5.24 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。	20
300		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (br s, 3H), 7.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.54 (m, 2H)。	20

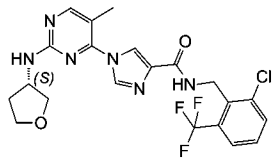
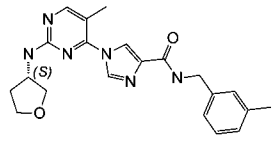
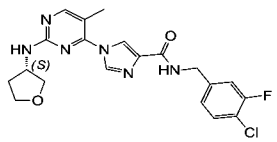
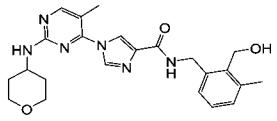
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
301		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (br s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 3H), 5.29 (d, J = 4 Hz, 1H),4.16 (s, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.19 (s, 3H)	20
302		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (br s, 3H), 7.57 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 3H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H),3.83 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.41 - 3.27 (m, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1. 80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。	20
303		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺對甲苯磺酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.75 (br s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H),5.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H),4.16 (s, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。	20
304		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (br s, 3H), 7.57 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 5.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H),4.16 (s, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.63 (d, J =	20

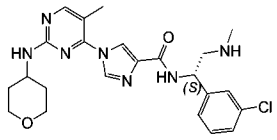
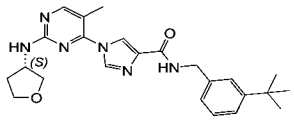
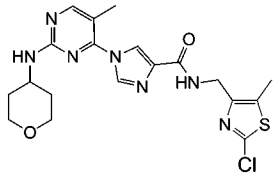
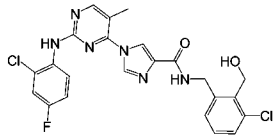
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			12 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)	
305		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (br s, 3H), 7.37 (br s, 3H), 7.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H),3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 3H), 3.26 - 3.23 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)	20
306		(S)-N-(2-(((1H-吡咯-2-基)甲基)胺基)-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m,3H), 3.65 (s, 2H), 3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.82 - 2.79 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 2H)。	20
307		N-((6-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.75 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.4 Hz,2H), 3.89 (b, 1H), 3.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 2H)。	3
308		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ8.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H),5.01 (bs, 1H), 3.85 -3.76 (m, 4H), 3.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H) 3.27 (s, 2H), 2.98 (bs, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (bs, 25.6 Hz, 2H), 1.74 (t, J = 18.8 Hz,	20

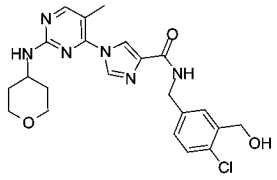
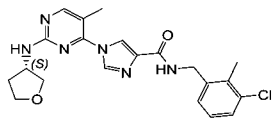
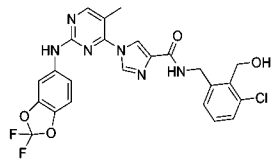
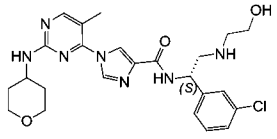
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			2H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.27 (bs, 3H)。	
309		N-(3-氯-2-氟苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H),7.17 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 3H),3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 2H)。	3
310		(S)-N-(3-氰基苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.82 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.53 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.85 (m, 1H)。	3
311		(S)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-N-(3-(三氟甲基)苯甲基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.84 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 4.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 3.55 - 3.27 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 - 2.12 (m, 1H), 1.86 (bs, 1H)。	3
312		N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)-2-側氧基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 - 8.28 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 5H),5.51(d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.84 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz,2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H),	3

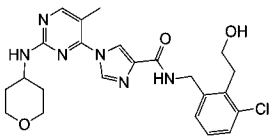
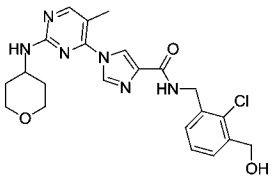
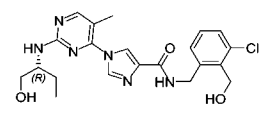
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
313		(S)-N-(3,5-二氯苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.80 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H),1.87 - 1.85 (m, 1H)。	3
314		(S)-N-(3,4-二氯苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H)。	3
315		(S)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.89 - 1.6 (m, 1H)。	3
316		(S)-N-(2,6-二氟苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38 (bs, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.55(d, J = 5.6 Hz,2H), 4.38 (bs, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.73 - 3.71 (m, 1H), 3.57 (bs, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 1.90 (bs, 1H)。	3
317		(S)-N-(2-氯-3-(三氟甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.82 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6	3

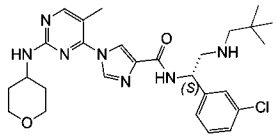
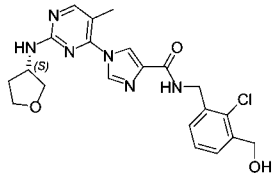
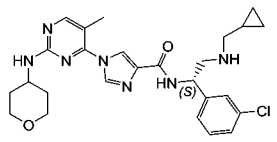
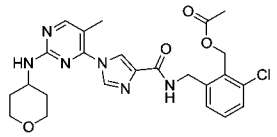
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	Hz 1H), 7.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.90 - 1.87 (m, 1H)。	
318		(S)-N-(3-氯苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 4.42 (d, *J* = 6.4Hz, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H)。	3
319		(S)-N-(2,3-二氯苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.82 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (bs, 1H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.61 - 3.33 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.93-1.92 (m, 1H)。	3
320		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-(二甲基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41-8.39 (d, *J* = 8 Hz,1H), 8.3 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (q, *J* = 6 Hz, 3H), 7.26 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.85 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.18 (s, 10 H), 1.80 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.44(m, 2H)。	20
321		(S)-N-(3-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.89 - 8.86 (m,1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (bs, *J* = 8.0	3

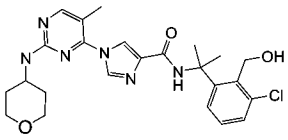
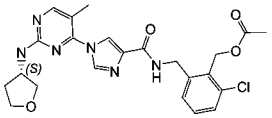
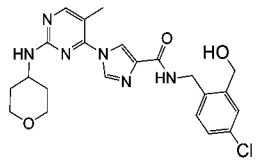
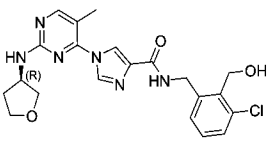
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		1H-咪唑-4-甲醯胺	Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.50 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H) 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (q, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H),1.86 (t, 1H), 1.22 (s, 1H)。	
322		(S)-N-(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8 Hz,1H), 7.77-7.75 (d, *J* = 8 Hz,1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m,1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H)。	3
323		(S)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-N-(3-甲基苯甲基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H),8.11(s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*= 7.2 Hz,1H), 7.11 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H) 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H) 1.89 - 1.76(m, 1H)。	3
324		(S)-N-(4-氯-3-氟苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (s,1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.88 - 3.78 (m,2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m,1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m,1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)	3
325		N-(2-(羥基甲基)-3-甲基苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 - 8.44 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d,	3

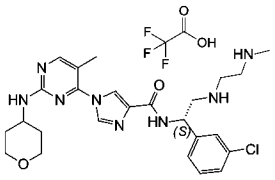
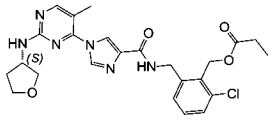
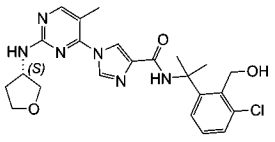
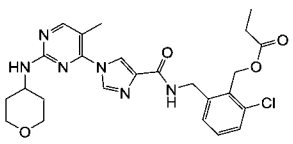
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H),7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.2Hz, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.85 (m, *J* = 14.8 Hz, 3H), 3.36 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H)。1.22 (s, 1H)。	
326		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-(甲基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, *J* =11.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.43 (q, 2H),1.22 (s, 1H)。	20
327		(S)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-N-(3-第三丁基苯甲基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.607 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s 1H), 8.27 (s 1H), δ 8.12 (s 1H),7.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.35 (s 1H),7.25 - 7.19 (m, 2H),7.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H),4.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.86-3.80 (m,2H), δ (m, 1H), δ (m, 1H), 2.197 (s, 3H), δ (q, 1H), δ (q, 1H), 1.25 (s, 9H),	3
328		N-((2-氯-5-甲基噻唑-4-基)甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (t, *J* =5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, *J* = 11.6 Hz,2H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。	3
329		N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 6Hz,1H), 8.46 (s,1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67 -7.63 (m, 1H), 7.50-7.47 (dd, *J* = 8.8 Hz,	3

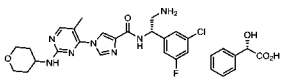
化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		唑-4-甲醯胺	1H), 7.32-7.20 (m, 4H), 5.24 (t, *J* = 4.8Hz, 1H), 4.75 (d, *J* =4.8 Hz, 2H), 4.6 (d, *J* = 6, 2H), 2.25 (s, 3H)。	
330		N-(4-氯-3-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (t, *J* = 6Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.51 (s,1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 4Hz, 1H),4.51 (d, *J* = 4Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 4Hz, 2H), 3.90 (bs, 1H), 3.84 (d, *J* = 12Hz, 2H), 3.39 - 303 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.84 -1.79 (m, 2H), 1.52 - 1044 (m, 2H)。	3
331		(S)-N-(3-氯-2-甲基苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.36 (s 1H), 8.28 (s 1H), 8.13 (s 1H), 7.60-7.58 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, *J* = 4 Hz 1H),7.21 (d, *J* = 4Hz, 1H),7.136 (t, *J* = 15.2 Hz, 1H),4.45 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, *J* = 19.2 Hz, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.55-3.52 (m,1H),2.30 (s, *J*= 1.4Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13- 2.08 (m,1H), 1.90 - 1.83 (m,1 H)。	3
332		N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68-8.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.19 (s,1H), 7.88 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 5.25 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 6.4Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (s, 1H)。	3
333		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-((2-羥基乙基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H),	20

化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.42-3.27 (m, 4H), 3.07.2.99 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.57 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, *J* =11.2 Hz, 2H), 1.66 (br s, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。	
334		N-(3-氯-2-羥基乙基苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6)8.64-8.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.10 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s,3H), 1.81(d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.21 (s, 1H)。	3
335		N-(2-氯-3-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.61 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.85-3.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H),3.37 (t, *J* = 10.8Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 2H)。	3
336		(R)-N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(2-((1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.61 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 6.97 - 6.95 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.61-4.54 (m, 3H), 3.81 (br s, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.66 - 1.61 (m, 1H),	3

化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			1.44 - 1.37 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 6.8Hz, 3H)。	
337		(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-(新戊基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 5.05 (q, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.53-1.43 (m, 3H), 0.80 (s, 9H)。	20
338		(S)-N-(2-氯-3-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 - 8.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.19 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 5.34 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 4H), 4.35 (br s, 1H),3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.69 (q, 1H), 3.55-3.27 (m, 1H), 2.20 (s, 3H),2.14 - 2.12 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)。	3
339		1-[5-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-咪唑-4-甲酸[(S)-1-(3-氯-苯基)-2-(環丙基甲基-胺基)-乙基]-醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.48 (d, *J* =7.6 Hz,1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 3H), 3.36 (t, *J* =11.6 Hz, 2H), 3.01-2.86 (m,2H), 2.38-2.37 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, *J* =11.6 Hz, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H),1.21 (br s, 1H), 0.93-0.83 (m,1H), 0.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.03 (d, *J* = 4.0, 2Hz).	20
340		乙酸 2-氯-6-((1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺基)甲基)苯甲	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 - 8.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.85 - 3.82 (m,3H), 3.36 (t, *J* =	3

化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
		酯	10.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 10.8Hz, 2H), 1.49 - 1.47 (m, 2H)。	
341		N-(2-(3-氯-2-(羥基甲基)苯基)丙-2-基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.98 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.84 (s, 3H), 3.84 - 3.82 (m, 3H) 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.80 (s, 7H), 1.49 - 1.44 (m, 2H)。	3
342		乙酸(S)-2-氯-6-((1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺基)甲基)苯甲酯	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.55 - 4.54 (m, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.88 - 1.85 (m, 1H)。	3
343		N-(4-氯-2-羥基甲基苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.33 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H),4.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.89(br s, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.21 (s, 1H)。	3
344		(R)-N-(3-氯-2-(羥基甲基)苯甲基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.63(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 5.24 - 5.22 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2 H), 3.72 -	3

化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 1H)	
345		((S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-((2-(甲基胺基)乙基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 4H), 5.41 (s, 1H), 3.90 (br s, 9H), 3.86 - 3.83 (m, 4H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.25 (m, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.50 - 1.49 (m, 2H)	20
346		丙酸(S)-2-氯-6-((1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺基)甲基)苯甲酯	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (br s, 1H) 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.00 - 0.99 (m, 3H)。	3
347		(S)-N-(2-(3-氯-2-(羥基甲基)苯基)丙-2-基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.0 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.83 (s, 3H), 4.33 (br s, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.7 - 3.67 (m, 1H), 3.53 - 3.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.9 - 1.85 (m, 1H), 1.80 (s, 6H)。	3
348		丙酸 2-氯-6-((1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺基)甲基)苯甲酯	1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 4H), 5.33 (s, 2H),4.54 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 3H),3.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.24 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz,	3

化合物編號	結構	名稱	NMR 數據	流程編號
			2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。	
349		(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.72-7.34 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.10 (brs, 4H) 5.28 (dt, J = 8.5 Hz, 5.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.38 (dt, J = 11.5 Hz, 1.9 Hz, 2H), 3.29 (dd, J = 9.2 Hz, 12.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 4.7 Hz, 12.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.51 (dq, J = 3.8 Hz, 11.7 Hz, 2H)。	20

實施例36 -生物分析

ERK1及ERK2 HTRF（生物化學）分析

【0338】 以下描述之分析採用均相時差式螢光（HTRF）技術。將化合物在分析緩衝液（50 mM Tris pH=7.5，1 mM EGTA、2 mM DTT、10 mM $MgCl_2$、0.1% Tween-20）中以半對數連續稀釋且濃度在0.0005至10 μM範圍內，並將20 μL受質-ATP混合物[1 μM生物素-LC-髓磷脂鹼性蛋白（MBP）衍生化肽（Anaspec）-24 μM ATP（Sigma）]添加至分析盤各孔中。接著，將10 μL酶混合物[於分析緩衝液中之25 nM ERK1或ERK2（Jubilant Biosys）]添加至各孔中。在室溫下，在振盪下將該盤培育60分鐘。製備HTRF混合物[於HTRF緩衝液（50 mM Tris-HCl pH=7.5、100 mM NaCl、0.1% BSA、0.05% Tween20、0.5 mM EDTA）中之625 nM LANCE® Ultra銪抗磷酸化MBP（Perkin Elmer）及2 nM Phycolink®抗生蛋白鏈菌素-別藻藍蛋白（SA-APC）（Prozyme）]並將75 μL此混合物添加至HTRF盤中。在室溫下培育60分鐘之後，將10 μL反應混合物轉移至HTRF分析盤中並在室

溫下，在振盪下培育45分鐘。使用Pherastar，以HTRF模式（激發337 nm，發射665 nm及620 nm）讀取盤。隨後，在GraphPad Prism® 5軟體中，使用S形劑量-反應曲線（可變斜率）測定IC_{50}值（半數最大抑制濃度值）。如在此等分析中所測定，本文之揭示內容之化合物引起ERK1及ERK2之抑制。代表性數據提供於表3中。

細胞增殖（Alamar Blue）分析

【0339】 將HT-29細胞（大腸直腸癌，B-RafV600E）、HCT116細胞（大腸直腸癌，K Ras G13D）、A375細胞（黑素瘤，B-RafV600E）及SK-Mel2細胞（黑素瘤，NRAS Q61R）（獲自美國ATCC）接種（5000個細胞/孔）於96孔組織培養盤中並在37℃/5% CO2下培育16-24小時。接著，用以3倍連續稀釋製備的濃度典型地為0.0005至10 μM之化合物處理細胞。接著，在潮濕環境中，在37℃/5% CO_2下培育該等盤72小時。接著，將Alamar Blue™試劑（最終濃度1×）添加至各孔中並在37℃/5% CO_2下培育1-3小時。在螢光讀取器上，在540 nm激發波長及590 nm發射波長下讀取該等盤。隨後，使用GraphPad Prism® 5軟體，使用S形劑量-反應曲線(可變斜率)測定IC_{50}值。如此等分析中所測定，本文之揭示內容之化合物引起HT-29、HCT116、A375及SK-Mel2細胞增殖之抑制。HT-29及HCT116細胞增殖分析之代表性數據提供於表3中。

機制（磷酸化RSK1(S380) ELISA）分析

【0340】 將HT-29細胞（大腸直腸癌，B-RafV600E）；獲自美國ATCC）接種（60,000個細胞/孔）於96孔盤中並在37℃/5% CO_2下培育隔夜，且接著用所需化合物稀釋液處理2小時。移除培養基並用冰冷的1×PBS沖洗細胞一次，接著將0.070 mL含有1 mM PMSF之冰冷1×細胞溶解緩衝液添加至各孔中，並在振盪器

上，在4℃下培育該盤2小時30分鐘。接著，在4℃下將該盤離心20分鐘（×4000 rpm）並將上清液轉移至新盤中。將細胞溶解產物用樣品稀釋劑以1:1之比率稀釋。接著，遵循製造商之方案（PathScan®磷酸化RSK1(Ser380)夾心ELISA套組，Cell Signaling Technologies）進行ELISA。在添加終止溶液（STOP solution）之後30分鐘內，在450 nm下讀取該盤。隨後，在GraphPad Prism® 5軟體中使用S形劑量-反應曲線(可變斜率)測定IC_{50}值。如在本分析中所測定，本文之揭示內容之化合物抑制RSK1(S380)（ERK1/2之下游目標）之磷酸化。代表性數據提供於表3中。

表3：基於細胞的生物化學、機制及增殖分析結果

化合物編號	生物化學分析[1]		機制細胞分析[2]	細胞增殖分析[2]	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
1	A	A	NA	NA	E
2	A	B	NA	E	E
3	B	B	NA	E	E
4	E	E	NA	E	E
5	C	NA	NA	NA	NA
6	A	A	E	E	E
7	B	B	NA	E	E
9	NA	E	NA	NA	NA
10	NA	E	NA	NA	NA
11	NA	E	NA	NA	NA
12	A	A	E	E	E
13	C	C	NA	NA	NA
14	C	C	NA	NA	E
15	B	NA	NA	NA	E
16	C	B	NA	NA	E
18	A	C	E	E	E
20	A	A	NA	NA	E
21	A	A	E	E	E
22	C	B	NA	E	E
23	A	A	E	D	E
24	A	A	E	E	E
25	A	NA	NA	NA	NA
26	A	NA	NA	NA	NA
27	NA	NA	NA	NA	NA
28	B	B	NA	NA	NA
29	A	A	C	C	D
30	A	A	NA	E	E
31	A	A	D	C	D
32	A	A	D	E	E
33	A	A	E	NA	E
34	A	A	E	NA	E

化合物編號	生物化學分析 [1]		機制細胞分析 [2]	細胞增殖分析 [2]	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
35	A	A	NA	NA	E
36	C	A	NA	NA	E
37	C	A	NA	E	D
38	A	A	E	E	E
39	B	A	NA	E	E
40	B	B	NA	E	E
41	C	A	NA	E	E
42	A	A	D	C	C
43	E	E	NA	NA	NA
44	B	A	NA	E	E
45	A	A	NA	E	E
46	A	A	NA	E	E
47	A	A	C	B	C
48	A	A	C	C	D
49	B	A	NA	E	E
50	NA	A	NA	E	E
51	C	B	NA	E	E
52	NA	C	NA	NA	NA
53	C	C	NA	NA	NA
54	B	A	NA	E	E
55	B	B	NA	E	E
56	NA	C	NA	NA	NA
57	A	A	NA	E	E
58	A	A	D	D	E
59	B	A	C	C	C
60	A	A	A	A	B
61	NA	D	NA	NA	NA
62	A	A	D	D	D
63	A	A	C	D	D
64	A	A	D	C	D
65	NA	A	A	B	B
66	A	A	B	C	D
67	A	A	D	E	E
68	A	A	A	B	B
69	A	A	D	D	D
70	A	A	C	E	D
71	A	A	C	D	E
72	A	A	A	D	E
73	A	A	E	D	D
74	A	A	D	D	E
75	A	A	D	D	E
76	A	A	C	D	E
77	A	A	B	D	E
78	A	A	NA	E	E
79	C	A	NA	E	E
80	A	A	E	E	E
81	A	A	NA	E	E

化合物編號	生物化學分析 [1]		機制細胞分析 [2]	細胞增殖分析 [2]	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
82	B	A	NA	E	E
83	C	A	NA	E	E
84	A	A	NA	E	E
85	C	C	NA	E	E
86	B	B	NA	E	E
87	A	A	B	C	D
88	A	A	NA	E	E
89	C	A	NA	E	E
90	C	A	NA	E	E
91	A	A	D	D	E
92	A	A	NA	D	E
93	A	A	A	A	A
94	A	A	D	NA	D
95	B	A	C	C	D
96	A	A	C	C	D
97	NA	C	NA	E	E
98	A	A	NA	NA	NA
99	C	C	NA	E	E
100	B	A	C	E	E
101	A	A	NA	D	E
103	C	A	NA	E	E
104	NA	C	NA	E	E
105	A	A	B	E	E
106	A	A	B	D	E
107	A	A	D	D	D
108	A	A	NA	E	E
109	A	A	C	E	E
110	B	A	E	E	E
111	B	A	NA	E	E
112	A	A	NA	NA	E
113	B	A	B	B	B
114	A	A	B	D	C
115	A	A	C	E	E
116	A	A	D	E	E
117	C	B	D	E	E
118	B	A	C	B	D
119	NA	C	NA	E	E
120	NA	C	NA	E	E
121	A	A	C	C	C
122	NA	E	NA	NA	NA
123	A	A	B	C	D
124	A	A	D	D	E
125	A	A	B	C	C
126	A	A	B	B	A
127	A	A	D	E	E
128	A	A	D	D	E
129	A	A	D	E	E

化合物編號	生物化學分析 [1]		機制細胞分析 [2]	細胞增殖分析 [2]	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
130	C	C	D	E	E
131	A	A	C	C	C
132	A	A	D	D	D
133	A	A	C	C	D
134	NA	D	NA	NA	NA
135	A	A	D	NA	NA
136	B	A	E	D	D
137	A	A	B	C	B
138	A	A	B	B	B
139	A	A	A	C	B
140	A	A	E	D	D
141	A	A	E	E	E
142	A	A	C	D	D
143	A	A	C	D	C
145	E	D	E	NA	NA
146	A	A	B	D	D
147	B	A	E	E	E
148	A	A	D	D	D
149	B	A	E	E	E
150	C	A	D	E	E
151	A	A	B	A	D
152	A	A	B	B	D
153	C	C	E	E	E
154	A	A	C	D	B
155	A	A	B	C	D
156	A	A	C	C	D
157	A	A	C	C	D
158	C	B	E	D	D
159	B	A	D	D	D
160	A	A	D	E	E
161	A	A	A	A	C
162	A	A	A	B	D
163	A	A	B	D	E
164	A	A	D	D	E
165	A	A	D	E	E
166	A	A	C	D	E
167	A	A	D	D	E
168	A	B	D	E	E
169	B	B	D	C	D
170	A	A	E	D	E
171	A	A	E	D	E
172	A	A	B	D	C
173	A	A	B	B	B
174	A	A	E	E	E
175	A	A	B	A	C
176	A	A	D	D	E
177	A	A	B	A	B

化合物編號	生物化學分析 [1]		機制細胞分析 [2]	細胞增殖分析 [2]	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
178	C	C	C	E	D
179	A	A	D	D	D
180	A	A	C	D	E
181	A	A	D	E	E
182	A	A	D	D	C
183	B	A	D	E	E
184	A	A	D	D	C
185	A	A	C	C	C
186	A	A	D	D	C
187	A	A	C	C	D
188	C	C	E	E	E
189	C	D	NA	NA	NA
190	A	B	C	E	E
191	A	B	B	C	D
192	A	A	C	C	E
193	C	C	D	E	E
194	A	A	C	C	D
195	A	A	B	B	D
196	A	A	D	D	D
197	A	A	C	D	E
198	A	A	D	D	D
199	A	A	D	D	E
201	A	A	B	A	D
202	B	B	E	D	E
203	C	C	NA	E	E
204	B	B	D	D	E
205	A	A	B	B	C
206	A	A	D	D	E
207	A	A	D	C	E
208	A	A	NA	D	E
209	A	A	NA	E	E
211	A	A	A	A	B
212	A	A	D	D	E
213	A	A	C	B	C
214	A	A	E	E	E
215	B	A	D	C	E
216	A	A	D	C	D
217	C	C	NA	E	E
218	C	D	NA	E	E
219	A	A	C	B	D
220	A	A	C	B	D
221	A	A	NA	C	D
222	C	B	NA	E	E
223	A	A	NA	C	C
225	A	A	A	A	A
225a	A	A	A	A	A
225b	A	A	B	A	D

化合物編號	生物化學分析 [1]		機制細胞分析 [2]	細胞增殖分析 [2]	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
226	A	A	NA	C	E
227	A	A	NA	B	E
228	C	C	NA	NA	NA
229	A	A	NA	A	D
230	A	A	NA	D	E
231	A	A	NA	NA	NA
232	A	A	NA	NA	NA
233	A	A	A	NA	E
234	A	A	D	NA	NA
235	A	A	B	NA	B
236	A	A	A	A	A
237	A	A	C	NA	E
238	A	A	C	NA	D
239	A	A	D	NA	E
240	A	A	B	NA	C
241	A	A	C	NA	E
242	A	A	C	NA	D
243	A	A	D	NA	E
245	A	A	C	NA	D
246	A	A	E	NA	E
247	A	A	A	NA	E
248	A	A	B	NA	A
249	D	C	D	NA	D
250	D	C	D	NA	E
251	A	A	A	NA	C
252	A	A	B	NA	C
253	A	A	D	NA	E
254	A	A	B	NA	A
255	A	A	A	A	A
256	A	A	A	NA	A
257	A	A	C	NA	E
258	A	A	C	NA	D
259	A	A	B	B	A
260	A	A	E	NA	E
261	A	A	D	NA	E
262	A	A	A	NA	D
264	A	A	A	NA	B
265	A	A	C	NA	B
266	A	A	A	NA	A
267	A	A	B	NA	B
268	A	A	A	NA	A
269	A	A	A	NA	A
270	A	A	B	A	A
271	A	A	A	NA	A
272	A	A	C	NA	B
273	A	A	B	NA	A
274	A	A	B	NA	A

化合物編號	生物化學分析 [1]		機制細胞分析 [2]	細胞增殖分析 [2]	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
275	A	A	A	A	A
276	A	A	B	C	D
277	A	A	D	C	C
278	A	A	A	NA	A
279	A	A	B	NA	D
280	A	A	A	A	A
281	A	A	B	D	E
282	A	A	A	A	A
283	A	A	D	D	E
284	A	A	D	C	D
285	A	A	A	A	B
286	A	A	A	A	A
287	A	A	D	A	C
288	A	A	B	A	A
289	C	B	D	NA	E
290	A	A	A	A	A
291	A	A	C	C	D
292	A	A	A	NA	A
293	A	A	D	NA	D
294	A	A	E	NA	NA
295	A	A	A	NA	NA
296	A	A	D	NA	NA
297	A	A	C	A	B
298	A	A	NA	NA	NA
299	A	A	NA	NA	NA
300	A	A	NA	NA	NA
301	NA	NA	NA	NA	NA
302	A	A	NA	NA	NA
303	A	A	NA	NA	NA
304	A	A	NA	NA	NA
305	A	A	NA	NA	NA
306	A	A	B	A	A
307	A	A	D	D	NA
308	A	A	D	E	C
309	A	A	D	C	D
310	C	A	E	E	E
311	B	A	D	NA	E
312	A	A	D	NA	E
313	A	A	C	NA	E
314	A	A	C	NA	E
315	A	A	E	E	E
316	D	C	E	E	E
317	B	A	E	E	E
318	A	A	D	D	E
319	A	A	D	E	E
320	A	A	C	C	D
321	B	A	D	E	E

化合物編號	生物化學分析[1]		機制細胞分析[2]	細胞增殖分析[2]	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
322	D	D	E	E	E
323	A	A	C	E	E
324	A	A	D	E	E
325	NA	NA	NA	NA	NA
326	A	A	A	A	A
327	A	A	B	D	E
328	A	A	C	C	E
329	A	A	A	A	C
330	A	A	C	D	E
331	A	A	A	D	D
332	A	A	A	D	C
333	A	A	A	A	A
334	A	A	A	A	A
335	A	A	B	C	E
336	A	A	A	A	B
337	A	A	B	B	D
338	A	A	D	E	D
339	A	A	A	A	A
340	A	A	A	A	A
341	A	A	C	D	D
342	A	A	B	A	A
343	A	A	B	C	C
344	A	A	NA	NA	NA
345	A	A	E	D	D
346	B	A	NA	NA	NA
347	C	B	NA	NA	NA
348	A	A	NA	NA	NA

[1]生物化學分析：IC_{50}值；A：≤50 nM，B：>50 nM至100 nM，C：>100 nM至500 nM，D：>500 nM至2.5 μM，E：>2.5 μM，NA：數據不可得

[2]機制細胞分析及細胞增殖分析：IC_{50}值；A：≤100 nM，B：>100 nM-250 nM，C：>250 nM-500 nM，D：>500 nM-2.5 μM，E：>2.5 μM；NA：數據不可得。

實施例37-腫瘤異種移植模型中進行之活體內研究

動物之腫瘤細胞植入及隨機分組

【0341】 使用8-10週齡且體重在23-25 g範圍內之Foxn1 nu/nu品系雌性小鼠（獲自美國Charles River Laboratories）進行腫瘤異種移植功效研究。先使人類癌症細胞系（諸如黑素瘤A375、大腸直腸HT29、胰臟BxPC3、大腸直腸HCT116

及肺A549）在試管內生長，且接著，將在100 μL無血清培養基中的約五百萬個（5×10^6個）此等細胞與等量基質膠混合，並將所有混合物皮下注射於小鼠之右側腹區。在注射第一週之後，定期用游標測徑規量測腫瘤。當腫瘤體積達到120-150 mm^3（注射之後約3-4週）時，將動物隨機分入不同組，以使其腫瘤體積在所有組中大致相同。

腫瘤生長抑制之活體內功效的測定

【0342】 對於PO給藥，在含有0.5%甲基纖維素及0.01% Tween 80之調配物中製備化合物。對於IV、SC或IP給藥，在6%索羅托（solutol）-乙醇(1:1)、6% DMSO及88%生理食鹽水中製備化合物。經由PO、IP或SC途徑，以QD或BID給予動物所需劑量的在特定調配物中製備之化合物。一週兩次或三次量測腫瘤大小及體重。在研究結束時，根據批准之方案，在對動物實施安樂死後收集腫瘤。將來自收集之腫瘤的一部分速凍並提供用於PK研究，且將另一部分均質化並使用西方墨點法（western blotting），測試溶解產物中之目標抑制情況。在收集腫瘤之前藉由經眼抽血收集血液（約200 μL）進行PK研究。藉由用指定觀察日之平均腫瘤體積減去治療第一天（開始日）之平均腫瘤體積，計算各治療組（T）及對照組（C）腫瘤體積之變化（Δ體積）。使用此等值，使用下式計算生長百分比（%T/C）：

% T/C = (ΔT/ΔC) × 100，其中ΔT > 0，或

% T/C = (ΔT/ΔTi) × 100，其中ΔT < 0及Ti係實驗開始時的平均腫瘤體積。

【0343】 腫瘤生長抑制百分比係以[100-%T/C]計算。體重變化百分比係以[(指定觀察日之體重-開始日之體重)/開始日之體重]×100計算。

結果

【0344】 本文之揭示內容之化合物在此等活體內腫瘤異種移植研究中具

有活性。舉例而言，在含有B-RAF V600E突變之人類黑素瘤異種移植模型（A375）中，實施例201及實施例211之化合物當以50 mg/kg BID經口給予17天時引起約70%至76%之腫瘤生長抑制。在此劑量之任一化合物下未觀察到顯著體重減輕。在藥效學分析中，當與媒劑對照組相比較時，如在給予50 mg/PO之後1小時收集的A375腫瘤樣品中所量測，實施例201及實施例211之化合物分別引起約66%及84%的磷酸化RSK（ERK1/2之下游目標）抑制。另外，在此相同模型（A375）中，實施例255、實施例225a及實施例259之化合物當以50 mg/kg BID經口給予19天時，引起約70%至90%之腫瘤生長抑制。在此劑量之任一化合物下未觀察到顯著體重減輕。

【0345】 在含有B-RAF V600E突變之人類大腸癌異種移植模型（HT-29）中，實施例201之化合物當以50 mg/kg BID經口給予20天時，引起約50%之腫瘤生長抑制。在本研究中，在此劑量下未觀察到顯著體重減輕。

【0346】 在人類胰臟癌異種移植模型BxPC3（野生型KRAS）中，實施例201之化合物當以50 mg/kg BID經口給予25天時，引起約63%之腫瘤生長抑制。在本研究中，在此劑量下未觀察到顯著體重減輕。

【0347】 在人類大腸癌異種移植模型（HCT116；含有KRAS突變）中，實施例259、實施例225a及實施例275之化合物當以50 mg/kg BID經口給予24天時，引起約90-100%之腫瘤生長抑制。在本研究中，在此劑量下未觀察到顯著體重減輕。

【0348】 在人類肺癌異種移植模型（A549；含有KRAS突變）中，實施例304、實施例302及實例300之化合物當以50 mg/kg BID經口給予20天時，引起約65%至82%之腫瘤生長抑制。在本研究中，在此劑量下未觀察到顯著體重減輕。

實施例38-在腫瘤異種移植模型中進行之活體內研究

【0349】 使用體重在18.4-30.7 g範圍內之雌性無胸腺NU(NCr)-Foxn1裸小鼠進行腫瘤異種移植功效研究。先使人類癌症細胞系（例如黑素瘤A375）在試管內生長，且接著將在100 µl無血清培養基中的約五百萬個（5×10^6個）此等細胞與等量基質膠（例如50%基質膠）混合，並將所有混合物皮下注射於小鼠之右側腹區。在注射第一週之後，定期用測徑規量測腫瘤。當腫瘤體積達到約100 mm^3時，將動物隨機分入不同組中，以使腫瘤體積在所有組中大致相同。

腫瘤生長抑制之活體內功效的測定

【0350】 對於PO給藥，在含有0.5%甲基纖維素及0.1% Tween 80之調配物中製備化合物。經由PO途徑，以QD、BID、Q3D（每三天一次）或Q7D（亦即，每週一次，有時稱作「QW」）給予動物所需劑量的在特定調配物中製備之化合物。每週兩次量測腫瘤大小及體重。藉由用指定觀察日之平均腫瘤體積減去治療第一天（開始日）之平均腫瘤體積，計算各治療組（T）及對照組（C）腫瘤體積之變化（Δ體積）。使用此等值，使用下式計算生長百分比（%T/C）：

% T/C = (ΔT/ΔC) × 100，其中ΔT > 0，或

% T/C = (ΔT/ΔTi) × 100，其中ΔT < 0且Ti係實驗開始時之平均腫瘤體積。

【0351】 腫瘤生長抑制百分比（%TGI）係以[100-%T/C]計算。體重變化百分比係以[(指定觀察日之體重-開始日之體重)/開始日之體重]×100計算。

結果

【0352】 (S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽（實施例302）在此等活體內腫瘤異種移植研究中具有活性。舉例而言，在含有B-RAF V600E突變之人類黑素瘤異種移植模型（A375）中，實施例302之化合物當用各種給藥攝生法時引起顯

著腫瘤生長抑制作用：以10 mg/kg QD及BID；以30 mg/kg QD、BID及Q3D（亦即，每三天一次）；以75 mg/kg QD、BID、Q3D及Q7D（亦即，每週一次或「Q7」）；以100 mg/kg QD、Q3D及Q7D經口給藥18天。每天一次10 mg/k劑量在治療3-14天之後引起>80%（範圍：55.9%-87.8%）之腫瘤生長抑制。每週一次給予75 mg/kg此化合物在該給藥期內引起類似程度之腫瘤生長抑制（範圍74.2%-87.8%）。各種給藥攝生法之數據示於圖1及表4中。如圖1及表4中所示，大部分給藥攝生法具有良好耐受性，且小鼠體重無顯著減輕。然而，以75 mg/kg BID（第6-7天）及100 mg/kg QD（第8-11天及之後）進行之給藥攝生法引起所有小鼠死亡。此等數據指示，以較長時間間隔（亦即，每週一次、每週兩次或每兩週一次）給予實施例302之化合物提供與每天一次給藥相當之活性。

表4：在A375黑素瘤模型中之腫瘤生長抑制百分比（%TGI）

分組	治療	在治療起始後特定天數之%TGI							
	化合物 302*	3	4	7	9	11	14	16	18
2	10 mg/kg *QD*	64.6	55.9	87.8	82.8	86.2	80.6	73.1	72.3
3	10 mg/kg *BID*	87.9	88.3	102.5	100.4	102.5	100.3	99.2	93.5
4	30 mg/kg *QD*	98.1	106.2	110.6	109.7	107.1	102.0	95.7	92.1
5	30 mg/kg *BID*	96.2	130.1	116.4	114.5	111.9	106.7	105.8	103.8
6	30 mg/kg Q*3D*	52.7	82.2	78.3	77.1	70.4	72.4	64.9	58.8
7	75 mg/kg *QD*	116.6	129.6	119.5	116.1	112.5	106.8	105.0	101.9
8	75 mg/kg *BID*	131.6	157.8	-	-	-	-	-	-
9	75 mg/kg Q3D	79.7	98.0	90.5	94.0	90.8	85.9	82.4	76.0
10	75 mg/kg Q7D	87.1	87.8	76.0	83.6	78.1	74.2	76.0	73.2
11	100 mg/kg QD	117.4	138.3	126.3	120.5	-	-	-	-
12	100 mg/kg Q3D	98.3	101.3	99.7	101.7	98.5	95.3	92.2	89.3
13	100 mg/kg Q7D	100.25	104.81	71.25	84.84	82.51	75.68	79.20	75.79
所示化合物 302*劑量係基於相應自由鹼等效物									

實施例39 - 在患有晚期固態腫瘤之患者中進行的實施例349之第1期、開放標記之劑量發現研究

【0353】 此人類臨床研究係設計成用於確定實施例349之化合物[*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽]之最大耐受劑量並評估其安全性、耐受性、藥物動

力學及藥效學。本研究係在患有組織學或細胞學確認且無標準療法之晚期固態腫瘤之個體中進行的一項開放標記、非隨機化、無對照之多中心、劑量累增及群組擴展研究。研究設計顯示於圖2中。實施例349之化合物係如以上實施例35中對於向研究個體投藥所描述進行調配。

A部分

【0354】 每天給藥：本研究之此部分係使用加速調定設計進行，在該設計中，在3週之週期中每天一次對患者給藥。該研究之加速階段包括單一患者組及在無DLT或≥第2級藥物相關毒性存在下累增增加100%達到80毫克/天劑量組。在無任何DLT或≥第2級藥物相關毒性存在下，習知3+3設計以80毫克/天劑量水準開始。

【0355】 每週給藥：在3+3累贈劑量組中個體之每週一次給藥係在新興藥物動力學及臨床試驗經驗保證下進行研究。基於DLT或≥第2級藥物相關毒性之不存在及可用錠劑濃度，每週一次劑量累增的增量為至多50%。每天及每週累增較高劑量水準之起始僅在安全評審委員會評審安全性數據評審及同意之後進行。

B部分

【0356】 五個擴展組個體將分五組招收如下。第1組：患有轉移性BRAF突變型黑素瘤之患者（目標n=15）；第2組：患有轉移性NRASmut或HRASmut型晚期固態腫瘤之患者（n=15）；第3組：患有轉移性KRASmut型大腸直腸癌（CRC）之患者（目標n=15）；第3組：患有轉移性KRASmut型大腸直腸癌（CRC）之患者（目標n=15）；第4組：患有轉移性KRASmut型非小細胞肺癌（NSCLC）之患者（目標n=15）；第5組：患有轉移性胰管腺癌（PDAC）之患者（目標n=15）。

【0357】 A部分包括且B部分將包括篩選期（長達21天）及長達12個月之

估計治療期。在A部分中21天之DLT評定期及整個B部分之後，繼續治療（或將繼續治療），直至個體至少展示穩定疾病或直至個體經歷不耐受不良事件或疾病進展，或撤回同意書；或直至發起人終止研究。在治療結束時，將開始4週之治療後時期，其以研究結束訪視結束。

【0358】 A部分之實際個體人口統計數據顯示於下表5及表6中。

表5

每天一次給藥排程（N=17）		
中值年齡（歲）		62
性別，n	男性/女性	7/10
癌症類別，n		
黑素瘤		4
大腸直腸癌		5
甲狀腺癌		-
前列腺癌		-
卵巢癌		1
NSCLC		-
其他		7
基因體變化，n		
	BRAF	6
	KRAS	8
	NRAS / HRAS	4 / 0
	其他	5

表6

每週一次給藥排程（N=32）		
中值年齡（歲）		67
性別，n	男性/女性	18 / 14
癌症類別，n		
黑素瘤		11
大腸直腸癌		3

甲狀腺癌	4
前列腺癌	4
卵巢癌	3
NSCLC	3
其他	4
基因體變化，n	
BRAF	11
KRAS	4
NRAS / HRAS	6 / 2
其他	14

【0359】 評估實施例349之化合物在每天一次經口投予10-80 mg或QW投予80-350 mg之後於患有固態腫瘤之研究個體中的藥物動力學。此化合物顯示中等吸收速率（tmax：1小時至4小時）及中等消除速率（平均t1/2：約25小時）。Cmax及AUCτ值具有劑量依賴性。若每天一次給藥，則Cmax及AUCτ之累積量基於40 mg數據計為約2倍。若每週一次投予，則血漿中之藥物累積量最小。總CL/F及Vd/F與劑量水準無關，指示實施例349之化合物在患有晚期固態腫瘤之個體中具有線性藥物動力學。在每天40 mg（QD攝生法之MTD）下，在第15天之Cmax及AUCτ之平均值（CV%）分別為61.5 ng/ml（54.4%）及491.6 ng*hr /ml（33.8%）。在每週250 mg（QW攝生法之MTD）下，在第15天之Cmax及AUCτ之平均值（CV%）分別為495.1 ng/ml（42.4%）及5500.4 ng*hr /ml（72.9%）。此等藥物動力學研究之結果進一步示於圖6及圖7中，其顯示QD及QW攝生法之血漿濃度-時間曲線。圖6A及圖6B顯示在每天給予10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg、60 mg/kg及80 mg/kg實施例349之化合物的第1天及第15天量測的該化合物之血漿濃度隨時間的變化。圖6C及圖6D顯示在給予10 mg/kg、20 mg/kg、40 mg/kg、60 mg/kg及80 mg/kg的實施例349之化合物之第1天及第15天的Cmax及AUC。圖7A及圖7B顯示每週給予80 mg/kg、120 mg/kg、180 mg/kg、250 mg/kg及350 mg/kg實施例349之化合物的第1天及第15天量測的該化合物之血漿濃度隨時間的變化。圖7C

及圖7D顯示在給予80 mg/kg、120 mg/kg及180 mg/kg實施例349之化合物之第1天及第15天的Cmax及AUC。

【0360】 實施例349之化合物顯示預期的可管理之安全輪廓。確定最大耐受劑量（MTD）對於每天一次給藥為40 mg且對於每週一次給藥為250 mg。發現的劑量限制性毒性為：40 mg QD：疲勞；60 mg QD：中心性漿液性視網膜病變；80 mg QD：皮疹、視網膜脫落、中心性漿液性視網膜病變；250 mg QD：玻璃體飛蚊症、視網膜病變；350 mg QD：疲勞。治療相關不良事件顯示於下表7中。

表7

系統器官類別/較佳項（> 15%總計）	**A 部分「每天一次」（10mg-80mg QD）N=17**		**A 部分「每週一次」（80mg - 350mg QW）N=32**	
	全部（%）	等級≥3（%）	全部（%）	等級≥3（%）
胃腸				
腹瀉	7 (41)	-	19 (59)	4 (13)
噁心	6 (35)	-	20 (63)	-
嘔吐	5 (29)	-	18 (56)	3(9)
皮膚				
痤瘡樣皮炎	7 (41)	-	7 (22)	-
斑丘疹	3 (18)	2 (12)	7 (22)	1 (3)
皮疹	6 (35)	1 (6)	3 (9)	-
眼部				
脈絡膜視網膜病變	5 (29)	1 (4)	6 (19)	2 (6)
視力模糊	1 (6)	-	8 (25)	-

【0361】 可逆視網膜病變係一種已知的MEK/ERK類作用，短暫噁心/嘔吐係可管理的，且在每週一次給藥時，報導較少皮疹。此等研究結果指示，在高達250 mg QW之劑量下，每週一次給藥具有良好耐受性。

【0362】 每週一次給予在120 mg與250 mg之間之劑量在KRAS、NRAS、HRAS及BRAF驅動之癌症中的客觀反應及持久臨床效益。投予10 mg至80 mg劑

量在17名可評估患者中之5名中觀察到穩定疾病之最佳反應。參見圖3。當每週一次給予在80 mg至350 mg範圍內之劑量時，在4名患者中觀察到部分緩解之最佳反應，該等患者中有一名實現目標病變之完全消退。對於在30名可評估患者中有18例反應的總反應率，還在14名患者中觀察到穩定疾病之最佳反應。參見例如圖4，圖中顯示在120 mg至250 mg之活性劑量範圍內有以下客觀反應：BRAF融合黑素瘤中目標病變完全消退（CR）（由於先前輻射，非目標病變不變）；$HRAS_{mut}$型唾液腺癌症中確認之部分反應（PR），其中目標病變有59%減小；BRAF V600E甲狀腺癌中之部分反應，其中目標病變有31%減小；以及BRAF K601E NSCLC中之部分反應，其中目標病變有39%減小。參見圖4，具有客觀反應之患者的先前治療如下：PR-HRAS唾液腺-輻射；PR-BRAF融合黑素瘤-納武單抗/伊匹單抗（Ipilumab）；輻射；PR-BRAF甲狀腺-輻射；PR-BRAFK601E NSCLC- 卡鉑（Carbo）/培美曲塞（pemetrexed）；卡鉑-太平洋紫杉醇（paclitax）+德瓦魯單抗（durvalumab）。

【0363】 其他臨床疾病控制及客觀反應顯示於圖5中，圖中顯示來自兩名個體之掃描的翻印本：患者7106-006（黑素瘤-左頰節結，BRAF（融合nm004333））及患者7106-002（唾液腺腺癌-HRAS）。患者7106-006先前在服用納武單抗（nivolumab）/伊匹單抗時疾病進展，且開始每週一次（QW）250 mg之起始劑量。此患者在約七週內顯示左頰節結中目標病變（1.46 cm×2.60 cm病變）完全消退。患者7106-002先前經歷總計7500 cGY之輻射療法，且開始每週一次（QW）250 mg之起始劑量。此患者在約六個月的時間內顯示右下肺及肝臟中目標病變部分消退。

【0364】 此等數據指示，實施例349之化合物當以比每天一次長的間隔（亦即，每週一次、每週兩次或每兩週一次）給予時，可提供與每天一次給藥相當或更佳之臨床功效。

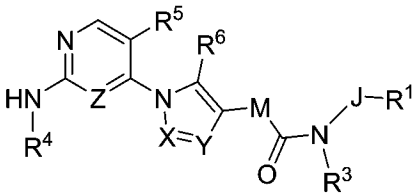
【0365】 儘管已結合上述特定實施方式描述本文之揭示內容，但其許多替代、修改及變化對於普通熟習此項技術者將顯而易見。所有此類替代、修改及變化意圖在本文之揭示內容之精神及範圍內。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療方法，其包含向有需要之個體投予規律地或不規律地排程的治療有效量之式(I)化合物



I

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的劑，其中：

R^1係C_{6-12}芳基或5員至10員雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

J係選自-C(R^2)(R^8)(CH_2)-之連接基團；

R^2及R8各自獨立地為H、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、環烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

或R^2、R^8、和R^2及R^8兩者與其連接之C原子在一起形成3員至10員環烷基或4員至10員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；

n係0至6；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N，

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

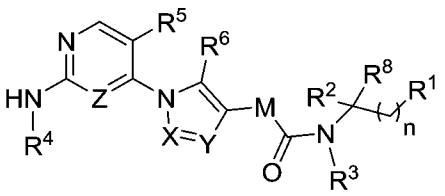
R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基，

其中該治療有效量係約80 mg至約350 mg。

【請求項2】如請求項1之方法，其中該化合物具有式(II)，



II

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、環烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；以及

R^8係H或C_{1-6}烷基；

替代地，R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原子接合在一起形成3員至10員環烷基或4員至10員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；以及

R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、n、M、X、Y、及Z如上文所定義。

【請求項3】如請求項1之方法，其中該治療有效量係約120 mg至約250 mg。

【請求項4】如請求項1之方法，其中該治療有效量係約120 mg、約180 mg或約250 mg。

【請求項5】如請求項1之方法，其中該治療有效量係約250 mg。

【請求項6】如請求項1之方法，其中該化合物係按規律的排程約一週一次投予該個體。

【請求項7】如請求項1之方法，其中該化合物係按不規律的排程約一週一次

投予該個體。

【請求項8】如請求項1之方法，其中該化合物係按規律的排程約每週兩次投予該個體。

【請求項9】如請求項1之方法，其中該化合物係按不規律的排程約每週兩次投予該個體。

【請求項10】如請求項1之方法，其中該化合物係按規律的排程約每兩週一次投予該個體。

【請求項11】如請求項1之方法，其中該化合物係按不規律的排程約每兩週一次投予該個體。

【請求項12】如請求項1之方法，其中：

R^1係C_6-C_{12}芳基或5員或6員雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代。

【請求項13】如請求項1之方法，其中：

R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代。

【請求項14】如請求項1之方法，其中：

n係0或1。

【請求項15】如請求項1之方法，其中：

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基

選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，以及

R^8係H。

【請求項16】如請求項1之方法，其中：

R^2係CH_3、CH_2OH、CH_2NH_2、$-CH_2NH(CH_3)$、$-CH_2NHCH_2CH_2OH$、$-CH_2NH-$(四氫-2H-哌喃)或$-CH_2NH-CH_2-$(1H-吡咯)，以及

R^8係H。

【請求項17】如請求項1之方法，其中：

R^3係H或CH_3。

【請求項18】如請求項1之方法，其中：

M係鍵結。

【請求項19】如請求項1之方法，其中：

X及Y各自獨立地為CH、$C-R^7$或N；以及

R^7係CH_3。

【請求項20】如請求項1之方法，其中：

Z係N。

【請求項21】如請求項1之方法，其中：

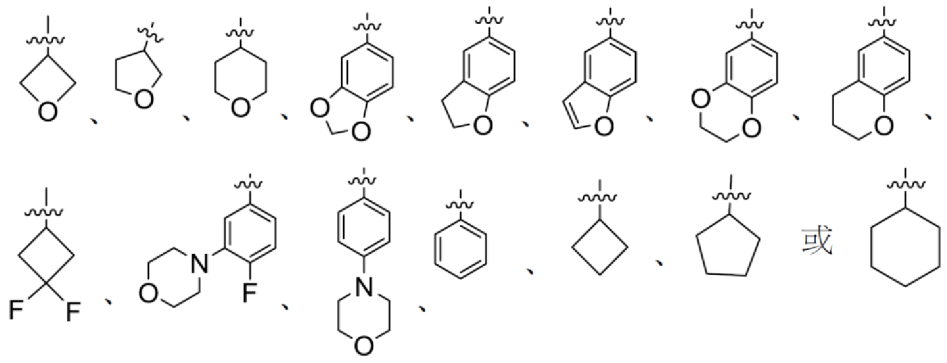
R^5係H、鹵素或C_{1-6}烷基。

【請求項22】如請求項1之方法，其中：

R^6係H。

【請求項23】如請求項1之方法，其中：

R^4係



，其可未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素或C_{1-6}烷氧基。

【請求項24】如請求項1之方法，其中：

R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代；

n係0或1；

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(四氫-2H-哌喃)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(1H-吡咯)，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；以及

R^8係H或C_{1-6}烷基；

替代地，R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原子接合在一起形成環丁基，其未經取代或經羥基取代；

R^3係H或C_{1-6}烷基；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

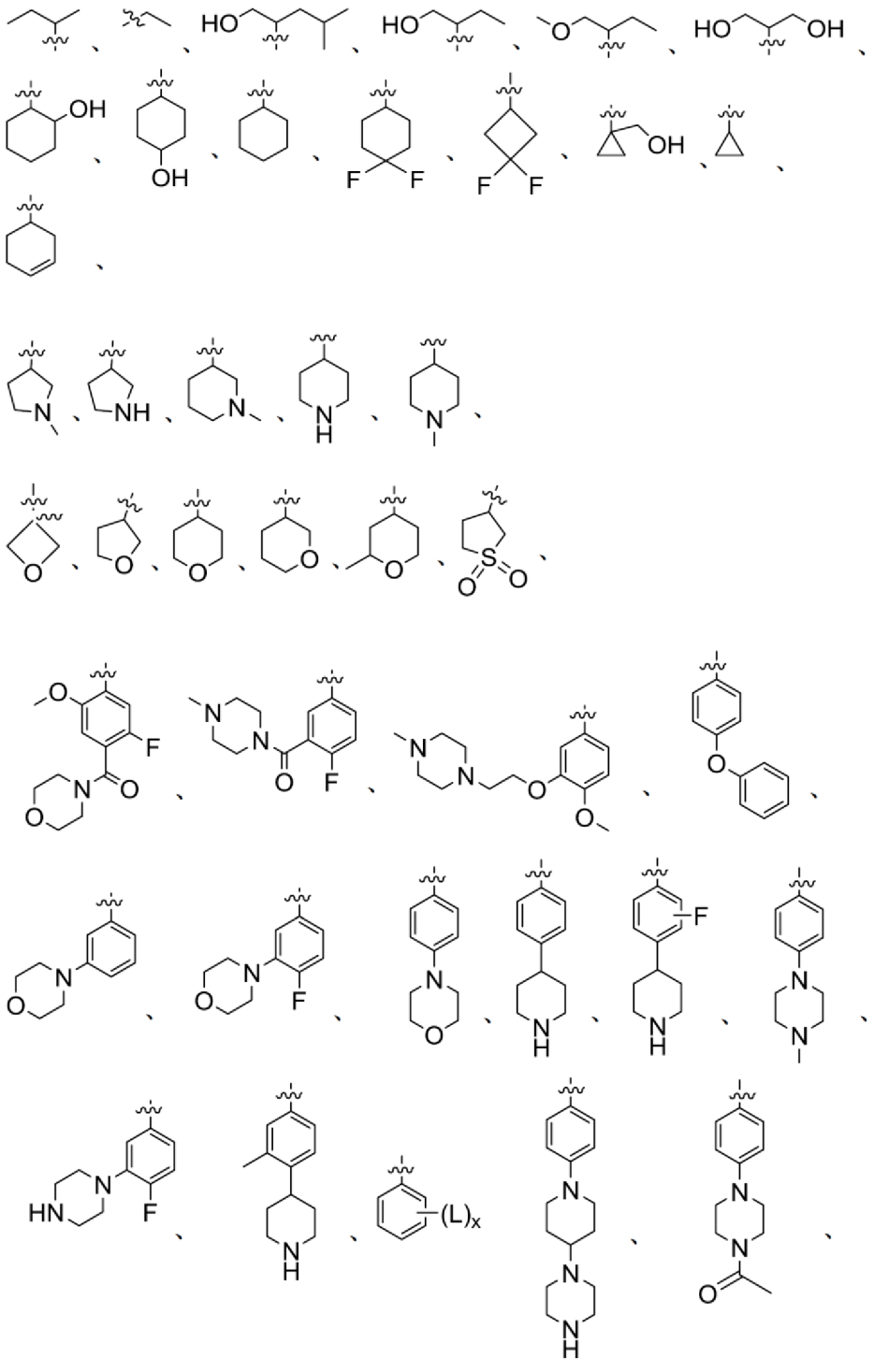
Z係CH或N，

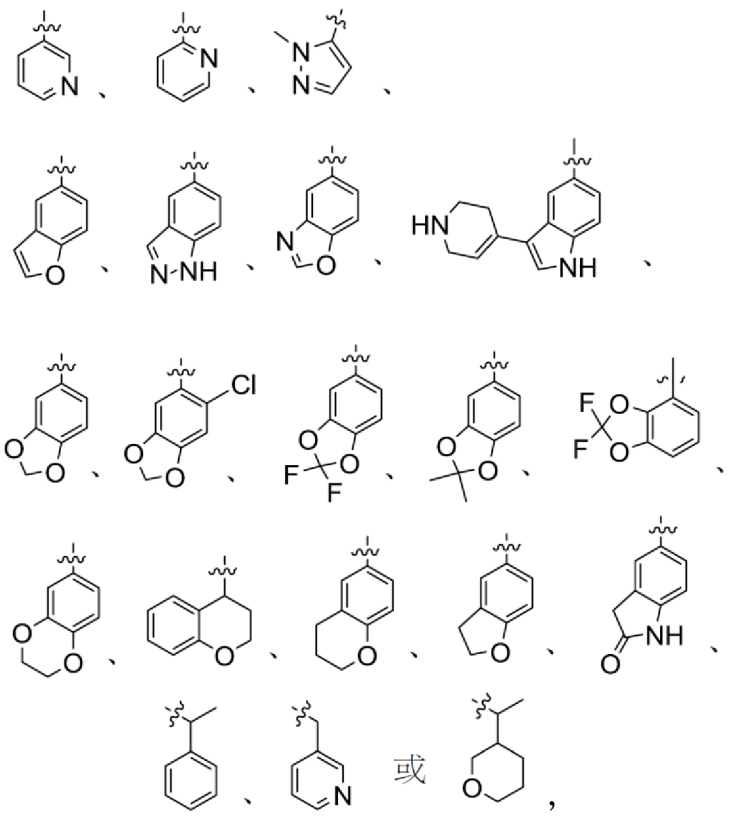
R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或OC_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^6係H；

R^7係C_{1-6}烷基；以及

R^4係





其中各L獨立地選自鹵素、CN、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、-C(O)NHC_{1-6}烷基、-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NHC_{1-6}烷基或-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$，且x係0、1、2或3。

【請求項25】如請求項1之方法，其中：

R^1係苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代；

n係0；

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

R^8係H；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

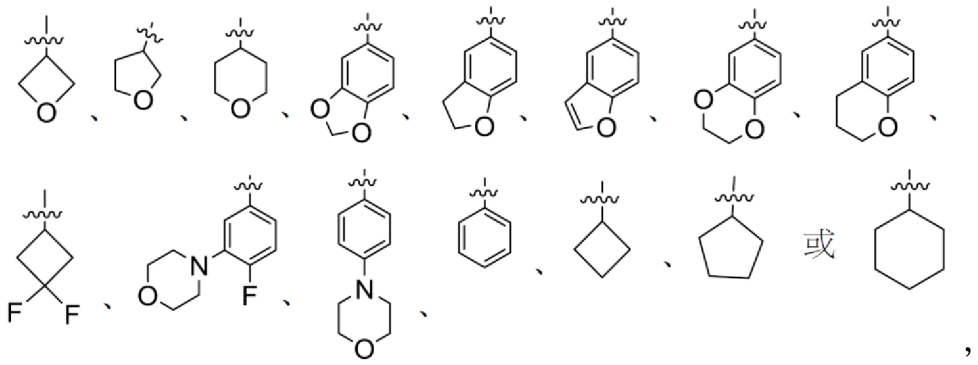
Y係N；

Z係N；

R^5係H、鹵素或C_{1-6}烷基；

R^6係H；以及

R^4係



，

其可未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素或C_{1-6}烷氧基。

【請求項26】如請求項1之方法，其中：

R^1係苯基或噻吩基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個選自鹵素之取代基取代；

n係0；

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、

NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

R^8係H；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

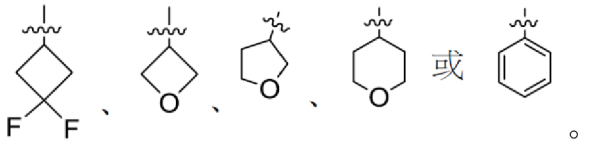
Y係N；

Z係N；

R^5係CH_3；

R^6係H；以及

R^4係



。

【請求項27】如請求項1之方法，其中：

R^1係苯基，其未經取代或經1-3個選自F或Cl之取代基取代；

n係0；

R^2係CH_2OH、CH_2NH_2、$-CH_2NH(CH_3)$、$-CH_2NHCH_2CH_2OH$、$-CH_2NH$-(四氫-2H-哌喃)或$-CH_2NH-CH_2$-(1H-吡咯)；

R^8係H；

R^3係H；

M係鍵結；

X係CH；

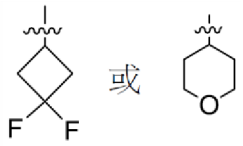
Y係N；

Z係N；

R^5係CH_3；

R^6係H；以及

R^4係



。

【請求項28】如請求項1之方法，其中：該化合物係實質上純之立體異構物。

【請求項29】如請求項1之方法，其中該化合物係鹽酸鹽、對甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、苦杏仁酸鹽或三氟乙酸鹽。

【請求項30】如請求項1之方法，其中該化合物係：

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(R)-1-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲；

1-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)乙基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(環丙基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲；

(*R*)-1-(1-(2-(2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)乙基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)嘧啶-4-基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(苯基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

1-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(((R)-1-羥基-4-甲基戊-2-基)胺基)嘧啶-4-

基)-1H-吡唑-4-基)脲；

1-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((反-4-羥基環己基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(2-((4-(4-乙醯基哌啡-1-基)-2-甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲；

1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(環丙基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-3-(1-(2-(環丙基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-甲基脲；

(S)-1-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲；

(S)-1-(1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(5-甲基-2-(吡啶-3-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(吡啶-3-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(環丙基胺基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺；

1-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲；

1-(1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲；

(S)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((3-乙炔基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(R)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-甲醯胺；

(R)-1-(1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺；

(S)-1-(1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(2-羥基-1-苯基乙基)脲；

(R)-1-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)脲；

(S)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3,5-二氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；(R)-1-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-3-(1-(2-((2-氯苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)脲；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2-氯苯基)胺基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯-2-氟苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(哌啉-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-(吡啶-3-基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(哌啉-1-基)苯基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((4-氟苯基)胺基)吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

R)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-(二甲基胺基)-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-胺基-3-苯基丙-2-基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((6-氯苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-(吡啶-3-基)乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d]噁唑-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((R)-1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環丙基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((1-苯基乙基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-胺基-3-苯基丙-2-基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-

吡咯-3-甲醯胺；

1-(5-氯-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((1-甲氧基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(乙基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呻-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-胺基-3-苯基丙-2-基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺；

N-(2-乙醯胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁吩-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((1H-吲唑-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((3-氟-2-甲氧基苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(吡咯啶-3-基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((1,3-二羥基丙-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-甲氧基-3-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙氧基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-(吡啶-2-基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

2-胺基-4-甲基戊酸2-(1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺基)-2-苯基乙酯；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-2-甲基-1H-咪唑-4-甲醯胺；

1-(2-((4-氟-3-甲氧基苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-乙醯胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-4-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯-4-氟苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((R)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(5-氯-2-(((R)-1-羥基丁-2-基)胺基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(吡啶-3-基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(□克唍-6-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(吡咯啶-3-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味啉基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧呃-5-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(4-(哌咁-1-基)哌啶-1-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(4-甲基哌咁-1-羰基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((5-氟-2-甲氧基-4-(味啉-4-羰基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-4-甲基-1-(2-(苯基胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((3-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-4-甲氧基苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(□克唍-7-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1-(2-((四氫呋喃-3-基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((吡啶-3-基甲基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((3-(二甲基胺甲醯基)-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環己基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(甲基胺甲醯基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(第二丁基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((2-側氧基吲哚啉-5-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基哌啶-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2-羥基環己基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((1-(羥基甲基)環丙基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(N-味啉基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)吡啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-2-羥基-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基吡咯啶-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吲哚-5-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺鹽酸鹽；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-

基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-N-甲基-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(哌啉-1-基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(哌啶-4-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(R)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((R)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((S)-1-羥基丁-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味啉基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(環己基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺，鏡像異構物#1；

N-(2-胺基-1-苯基乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺，鏡像異構物#2；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-氟-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(4-氟苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((4-苯氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(苯硫-3-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(間甲苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

1-{5-甲基-2-[1-(四氫-哌喃-4-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡咯-3-甲酸[(S)-1-(3-氯-苯基)-2-羥基-乙基]-醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-1-(2-((2-氯-4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(((1r,4S)-4-羥基環己基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((1s,3s)-1-(3-氯苯基)-3-羥基環丁基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((1,1-二氧負離子基四氫苯硫-3-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-(□吭啶-4-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-苯氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((2-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基丙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（異構物#2）；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基丙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（異構物#2）；

N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味啉基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(5-氯苯硫-2-基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-(第三丁基)苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((1,3-二羥基丙-2-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(5-甲基苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)- 四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-(氧呾-3-基胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-((S)-2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-(□吃哢-4-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基) 乙基)-1-(5-甲基-2-((3-(N-味啉基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(5-氯苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(*R*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4,4-二氟環己基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(5-氯苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（鏡像異構物#1）；

N-(2-胺基-1-(5-氯苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺（鏡像異構物#2）；

N-((S)-2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-(環己-3-烯-1-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯-5-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-(((1H-吡咯-2-基)甲基)胺基)-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)-2-側氧基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-(二甲基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-(甲基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-((2-羥基乙基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-(新戊基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

1-[5-甲基-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-咪唑-4-甲酸[(S)-1-(3-氯-苯基)-2-(環丙基甲基-胺基)-乙基]-醯胺；

N-(2-(3-氯-2-(羥基甲基)苯基)丙-2-基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；或

(S)-N-(2-(3-氯-2-(羥基甲基)苯基)丙-2-基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺、

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。

【請求項31】如請求項1之方法，其中該化合物係：

(S)-1-(2-(苯并[d][1,3]二氧呃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(苯并呋喃-5-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-((2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁呻-6-基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-((S)-1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-(((R)-四氫呋喃-3-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-(□克唍-6-基胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(2-((4-氟-3-(N-味啉基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((4-氟苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((4-(N-味啉基)苯基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(R)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羥基乙基)-1-(5-氟-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-(2-羥基-1-(苯硫-2-基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(*S*)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(2-(((1H-吡咯-2-基)甲基)胺基)-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-(甲基胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺；或

(S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-((2-羥基乙基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺、

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物。

【請求項32】如請求項1之方法，其中該化合物係選自由以下組成之群的醫藥學

上可接受之鹽：

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺對甲苯磺酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽；

S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺對甲苯磺酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺鹽酸鹽；以及

((S)-N-(1-(3-氯苯基)-2-((2-(甲基胺基)乙基)胺基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸鹽。

【請求項33】如請求項31之方法，其中該化合物係選自由以下組成之群的醫藥學上可接受之鹽：

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-

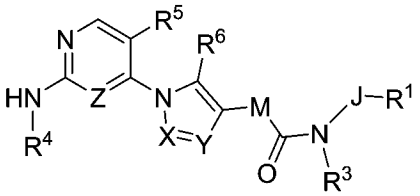
基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯苯基)乙基)-1-(2-((3,3-二氟環丁基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽；

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苦杏仁酸鹽以及

(S)-N-(2-胺基-1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-1-(5-甲基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)嘧啶-4-基)-1H-咪唑-4-甲醯胺苯磺酸鹽。

【請求項34】一種治療可藉由抑制ERK1/2治療之病況的方法，其包含向有需要之個體投予規律地或不規律地排程的治療有效量之式(I)化合物



I

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物的劑，其中：

R^1係C_{6-12}芳基或5員至10員雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

J係選自-C(R^2)(R^8)(CH_2)-之連接基團；

R^2及R8各自獨立地為H、C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-

OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、環烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

替代地，R^2、R^8、和R^2及R^8兩者與其連接之C原子一起形成3員至10員環烷基或4員至10員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N、

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

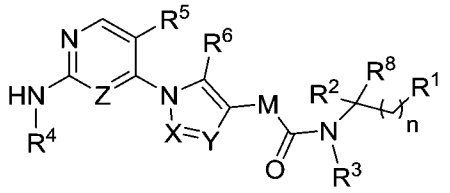
R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-N(C_{1-6}烷基)$_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}

烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基，

其中該治療有效量係約80 mg至約350 mg。

【請求項35】如請求項34之方法，其中該化合物具有式(II)，



II

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、環烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；以及

R^8係H或C_{1-6}烷基；

替代地，R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原子接合在一起形成3員至10員環烷基或4員至10員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；及

R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、n、M、X、Y、及Z如上文所定義。

【請求項36】如請求項34之方法，其中該治療係用於以下病況：前列腺、頭部、頸部、眼睛、口部、咽喉、食道、支氣管、喉、咽、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸、乳房、卵巢、陰道、睾丸、皮膚、甲狀腺、血液、淋巴結、腎、肝臟、腸、胰臟、腦、中樞神經系統、腎上腺、皮膚之癌症或

白血病或淋巴瘤。

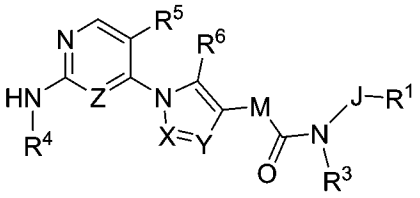
【請求項37】如請求項34之方法，其中該化合物係按規律的排程約每週兩次投予該個體。

【請求項38】如請求項34之方法，其中該化合物係按不規律的排程約每週兩次投予該個體。

【請求項39】如請求項34之方法，其中該化合物係按規律的排程約每兩週一次投予該個體。

【請求項40】如請求項34之方法，其中該化合物係按不規律的排程約每兩週一次投予該個體。

【請求項41】一種治療方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量之式(I)化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

J係選自-C(R^2)(R^8)(CH_2)-之連接基團；

R^1係C_{6-12}芳基或5員至10員雜芳基，其未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、CN、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、環烷基、雜環基、及/或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(C_{1-6}烷基)$_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、環烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；以及

R^8係H或C_{1-6}烷基；

替代地，R^2、R^8、和R^2及R^8兩者與其連接之C原子接合在一起形成3員至10員環烷基或4員至10員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；

R^3係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

M係鍵結或NH；

X及Y各自獨立地為CH、C-R^7或N；

Z係CH或N、

R^5係H、鹵素、C_{1-6}烷基或O-C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

R^6係H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；

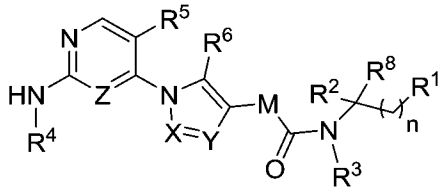
R^7係C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基未經取代或經1-5個鹵素取代；以及

R^4係C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{4-10}環烯基、-C_{1-6}烷基-苯基、-C_{1-6}烷基-(5員至6員雜芳基)、-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、4員至10員雜環基、苯基或5員至10員雜芳基，其中該烷基、環烷基、環烯基、苯基、雜芳基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、CN、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-N-(C_{1-6}烷基)$_2$、-O-C_{1-6}烷基-NH_2、-O-C_{1-6}烷基-NH-(C_{1-6}烷基)、-O-C_{1-6}烷基-

$N(C_{1-6}烷基)_2$、4員至6員雜環基、-C(O)-(4員至6員雜環基)、-O-苯基、-O-C_{1-6}烷基-(4員至6員雜環基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}炔基、羥基、C_{1-6}烷氧基或羥基C_{1-6}烷基，且該雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基或4員至6員雜環基，

其中該治療有效量係約250 mg且該化合物係按規律的排程以約每週一次投予該個體。

【請求項42】如請求項41之方法，其中該化合物具有式(II)，



II

或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物或立體異構物，其中：

R^2係C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-N-$(C_{1-6}烷基)_2$、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-OH、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-C_{3-10}環烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基-NH-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-O-C(O)-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(4員至6員雜環基)、-C(O)-NH_2、-C(O)-NH-C_{1-6}烷基、-C(O)-$N(C_{1-6}烷基)_2$或-C_{1-6}烷基-NH-C_{0-6}烷基-(5員至6員雜芳基)，其中該C_{1-6}烷基、雜環基或雜芳基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自鹵素、C_{1-6}烷基、環烷基、NH_2、羥基C_{1-6}烷基或胺基C_{1-6}烷基；以及

R^8係H或C_{1-6}烷基；

替代地，R^2、R^8、與R^2及R^8兩者所連接之C原子接合在一起形成3員至10員環烷基或4員至10員雜環基環，其中該環烷基或雜環基未經取代或經1-3個取代基取代，該1-3個取代基選自羥基、鹵素或C_{1-6}烷基；以及

R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、n、M、X、Y、及Z如上文所定義。

【請求項43】如請求項41之方法，其中該化合物係按規律的排程約每週兩次投予該個體。

【請求項44】如請求項41之方法，其中該化合物係按不規律的排程約每週兩次投予該個體。

【請求項45】如請求項41之方法，其中該化合物係按規律的排程約每兩週一次投予該個體。

【請求項46】如請求項41之方法，其中該化合物係按不規律的排程約每兩週一次投予該個體。

【請求項47】一種給藥攝生法，其包含向有需要之個體投予規律地或不規律地排程的治療有效量之如請求項1之化合物的劑，其中該治療有效量係約80 mg至約350 mg。

【請求項48】如請求項47之給藥攝生法，其中該治療有效量係約120 mg至約250 mg。

【請求項49】如請求項47之給藥攝生法，其中該治療有效量係約120 mg、約180 mg或約250 mg。

【請求項50】如請求項47之給藥攝生法，其中該治療有效量係約250 mg。

【請求項51】如請求項47之給藥攝生法，其中該化合物係按規律的排程約一週一次投予該個體。

【請求項52】如請求項47之給藥攝生法，其中該化合物係按不規律的排程約一週一次投予該個體。

【請求項53】如請求項47之給藥攝生法，其中該化合物係按規律的排程約每週兩次投予該個體。

【請求項54】如請求項47之給藥攝生法，其中該化合物係按不規律的排程約每週兩次投予該個體。

【請求項55】如請求項47之給藥攝生法，其中該化合物係按規律的排程約每兩週一次投予該個體。

【請求項56】如請求項48之給藥攝生法，其中該化合物係按不規律的排程約每兩週一次投予該個體。

【請求項57】一種套組，其包含用於治療一或多種疾病或病況的一或多個劑型以及有關將該等劑型投予個體之說明書，其中該說明書包含如請求項1之方法。

【發明圖式】

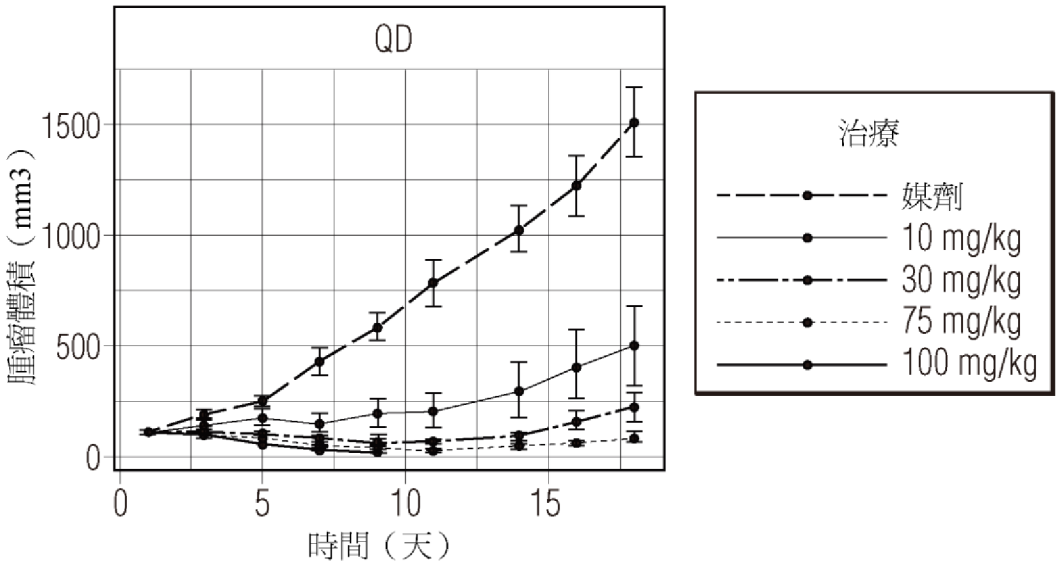

QD
腫瘤體積（mm3）
1500
1000
500
0
0
5
10
15
時間（天）
治療
媒劑
10 mg/kg
30 mg/kg
75 mg/kg
100 mg/kg

圖1A

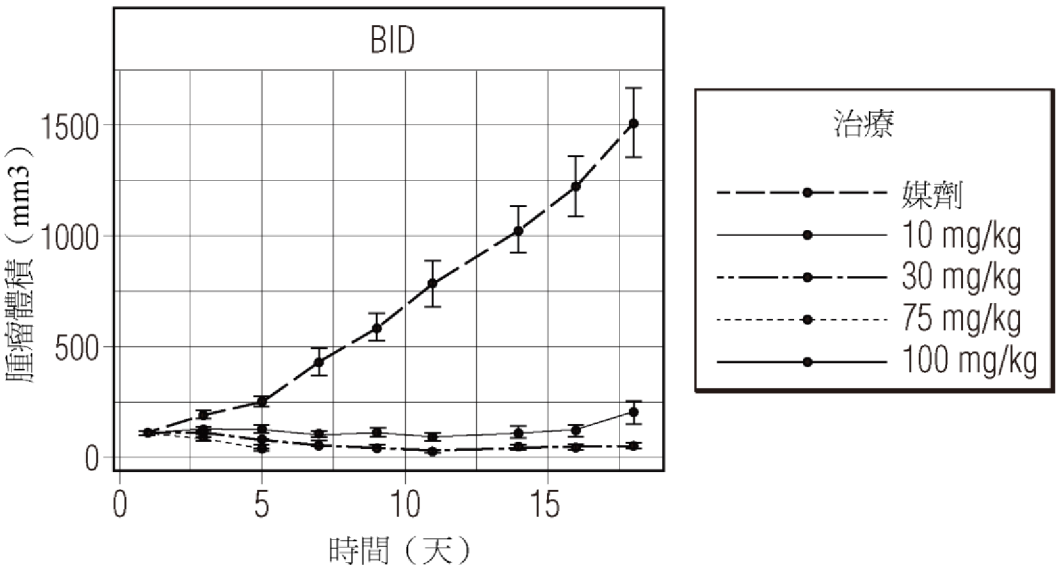

BID
腫瘤體積（mm3）
1500
1000
500
0
0
5
10
15
時間（天）
治療
媒劑
10 mg/kg
30 mg/kg
75 mg/kg
100 mg/kg

圖1B

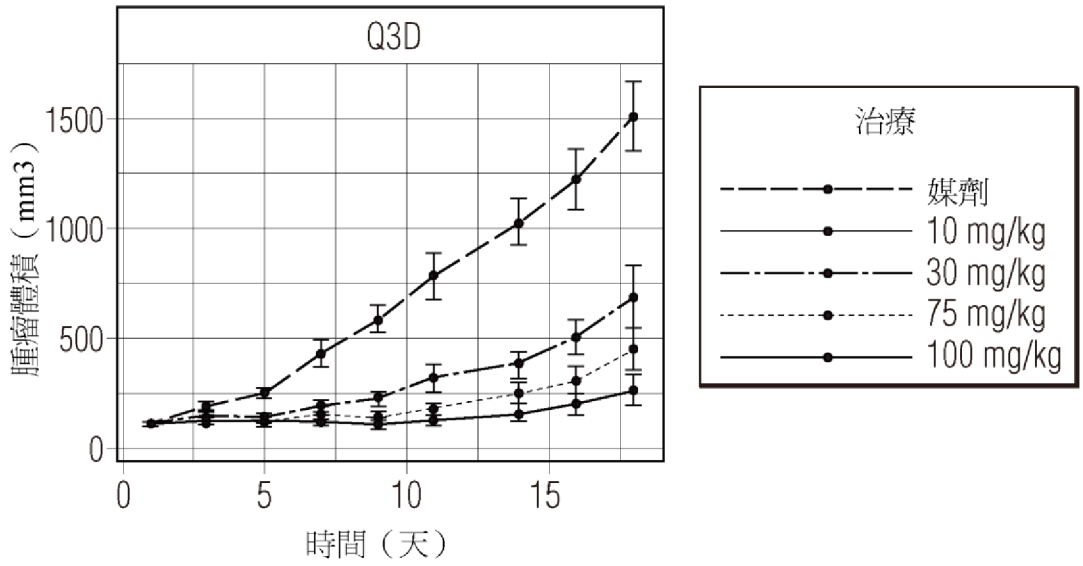

Q3D
腫瘤體積（mm3）
1500
1000
500
0
0
5
10
15
時間（天）
治療
媒劑
10 mg/kg
30 mg/kg
75 mg/kg
100 mg/kg

圖1C

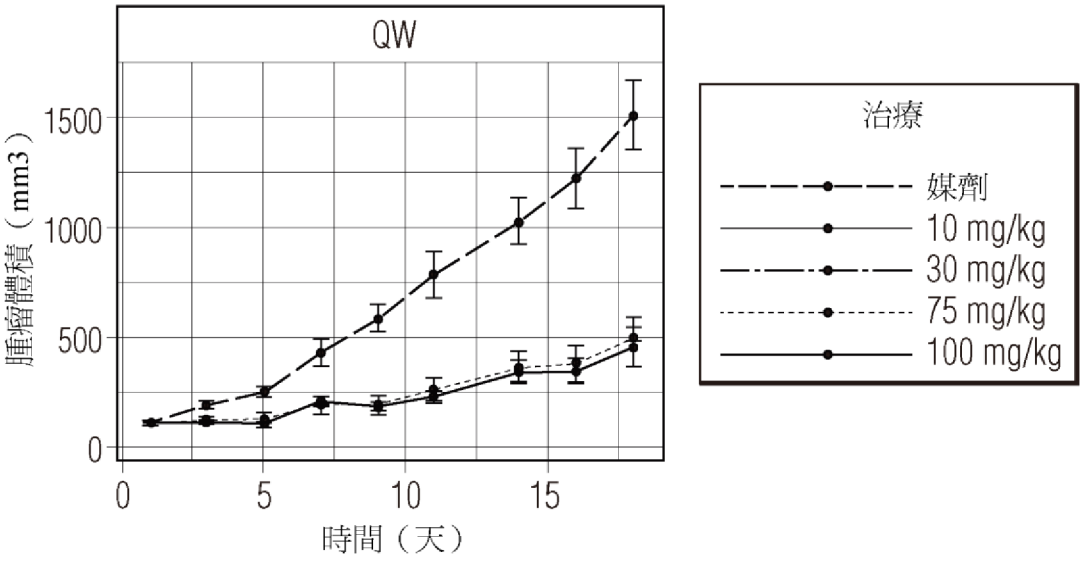

QW
腫瘤體積（mm3）
1500
1000
500
0
0
5
10
15
時間（天）
治療
媒劑
10 mg/kg
30 mg/kg
75 mg/kg
100 mg/kg

圖1D

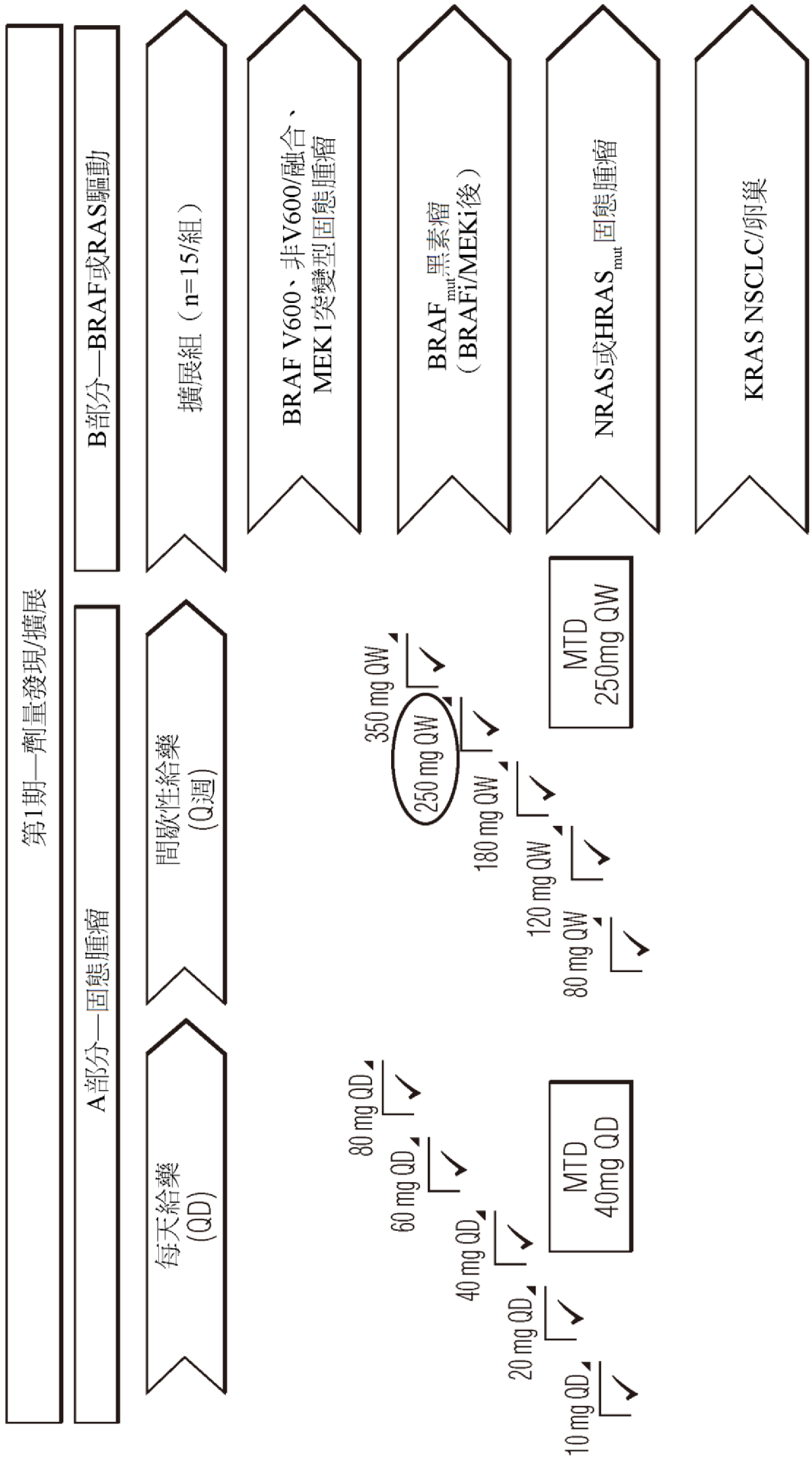

第1期—劑量發現/擴展
A部分—固態腫瘤
每天給藥
(QD)
間歇性給藥
(Q週)
10 mg QD
20 mg QD
40 mg QD
60 mg QD
80 mg QD
MTD
40mg QD
80 mg QW
120 mg QW
180 mg QW
250 mg QW
350 mg QW
MTD
250mg QW
B部分—BRAF或RAS驅動
擴展組（n=15/組）
BRAF V600、非V600/融合、
MEK1突變型固態腫瘤
BRAF mut黑素瘤
（BRAFi/MEKi後）
NRAS或HRAS mut固態腫瘤
KRAS NSCLC/卵巢

圖2

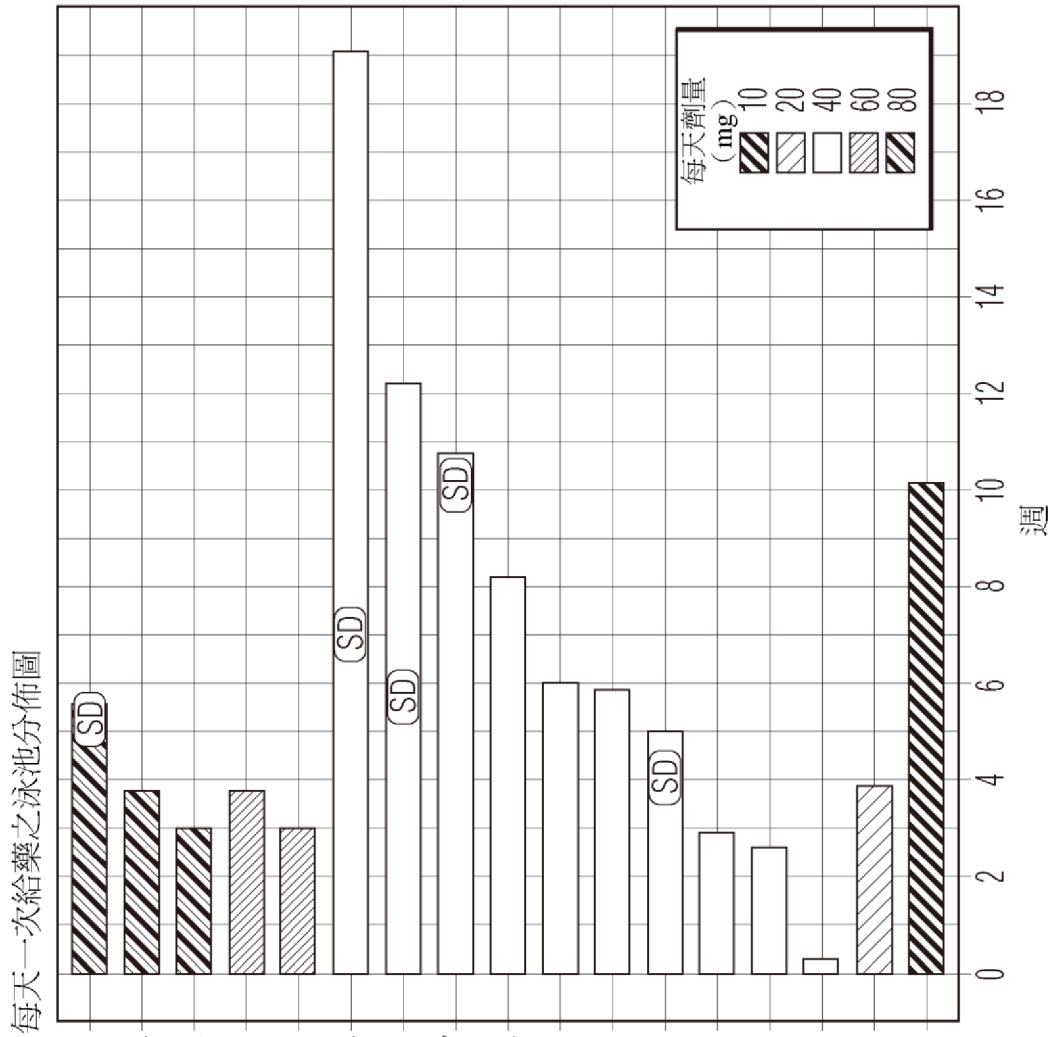

每天一次給藥之泳池分佈圖
大腸直腸癌BRAF 506 7102-003
大腸直腸癌BRAF Gly12Asp(GGT>GAT)V；WT KRAS 1709-004
大腸直腸癌KRAS G12任何7101-002
子宮內膜KRAS G12任何7109-005
胰臟癌KRAS G12任何7101-003
黑素瘤NRAS Q61任何7110-004
黑素瘤NRAS Q61任何7110-001
大腸直腸癌BRAF V600E: NRAS WT, KRAS WT 7109-007
大腸直腸癌KRAS Gly12Asp(GGT>GAT) 7109-002
胃癌RAS/RAF WT 7109-006
黑素瘤NRAS Q61任何7110-007
黑素瘤NF1 7102-004
大腸直腸癌NRAS G13任何7109-008
大腸直腸癌BRAF V600E 7110-003
膽囊癌NF1缺失7104-002
胰臟BRAF FRY-BRAF 7109-001
卵巢-LGSC KRAS G12任何7102-001
(SD)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18
週
每天劑量 (mg) 10 20 40 60 80

圖3

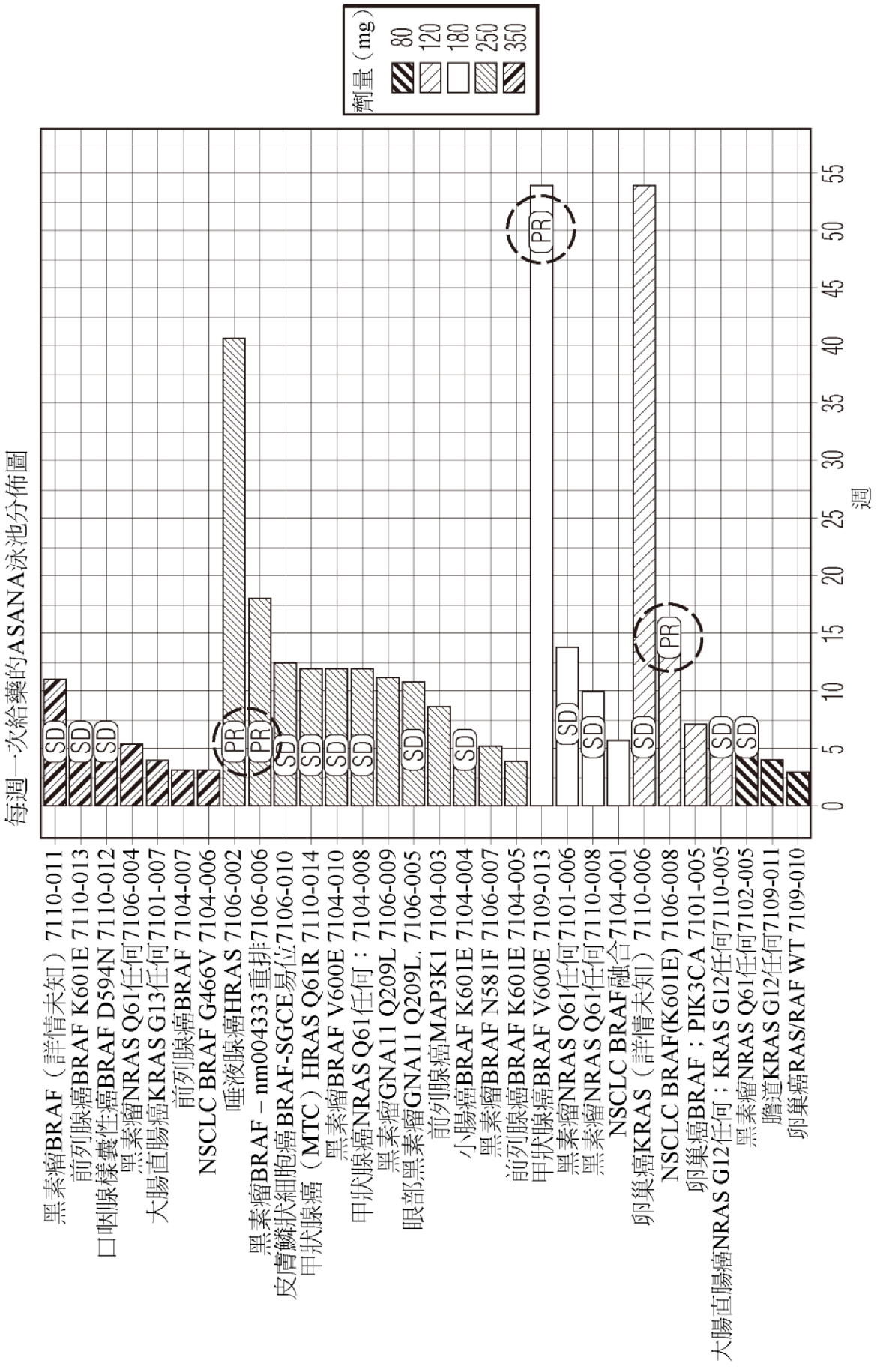

每週一次給藥的ASANA泳池分佈圖
劑量（mg）
80
120
180
250
350
週
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
黑素瘤BRAF（詳情未知）7110-011
前列腺癌BRAF K601E 7110-013
口咽腺樣囊性癌BRAF D594N 7110-012
黑素瘤NRAS Q61任何7106-004
大腸直腸癌KRAS G13任何7101-007
前列腺癌BRAF 7104-007
NSCLC BRAF G466V 7104-006
唾液腺癌HRAS 7106-002
黑素瘤BRAF – nm004333重排7106-006
皮膚鱗狀細胞癌BRAF-SGCE易位7106-010
甲狀腺癌（MTC）HRAS Q61R 7110-014
黑素瘤BRAF V600E 7104-010
甲狀腺癌NRAS Q61任何：7104-008
黑素瘤GNA11 Q209L 7106-009
眼部黑素瘤GNA11 Q209L. 7106-005
前列腺癌MAP3K1 7104-003
小腸癌BRAF K601E 7104-004
黑素瘤BRAF N581F 7106-007
前列腺癌BRAF K601E 7104-005
甲狀腺癌BRAF V600E 7109-013
黑素瘤NRAS Q61任何7101-006
黑素瘤NRAS Q61任何7110-008
NSCLC BRAF融合7104-001
卵巢癌KRAS（詳情未知）7110-006
NSCLC BRAF(K601E) 7106-008
卵巢癌BRAF；PIK3CA 7101-005
大腸直腸癌NRAS G12任何；KRAS G12任何7110-005
黑素瘤NRAS Q61任何7102-005
膽道KRAS G12任何7109-011
卵巢癌RAS/RAF WT 7109-010
SD
PR

圖4

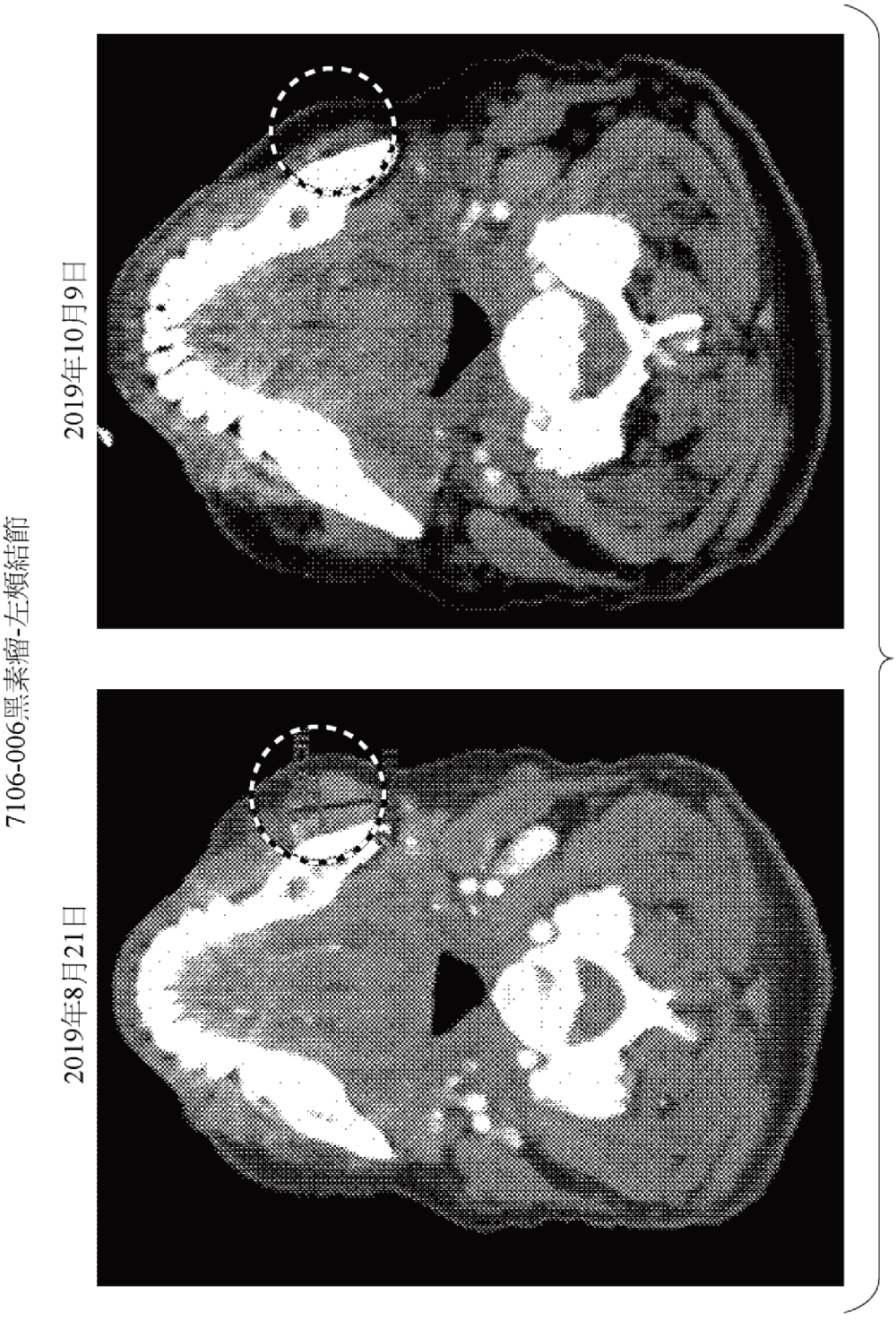
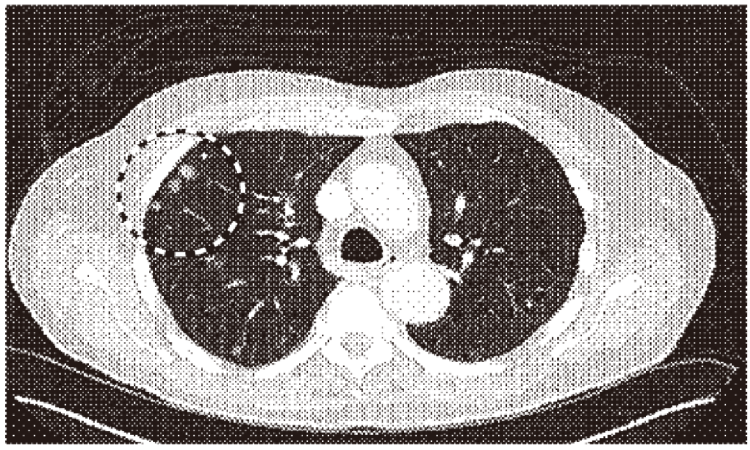


圖5A

7106-002唾液腺腺癌
肺，右下部

2019年3月21日



2019年9月26日

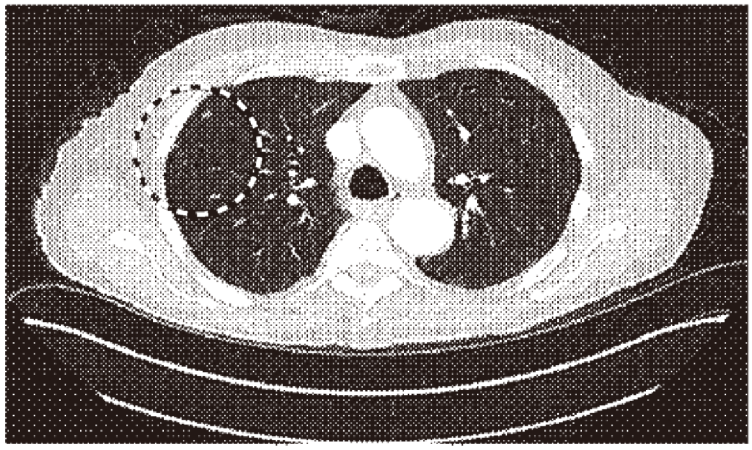
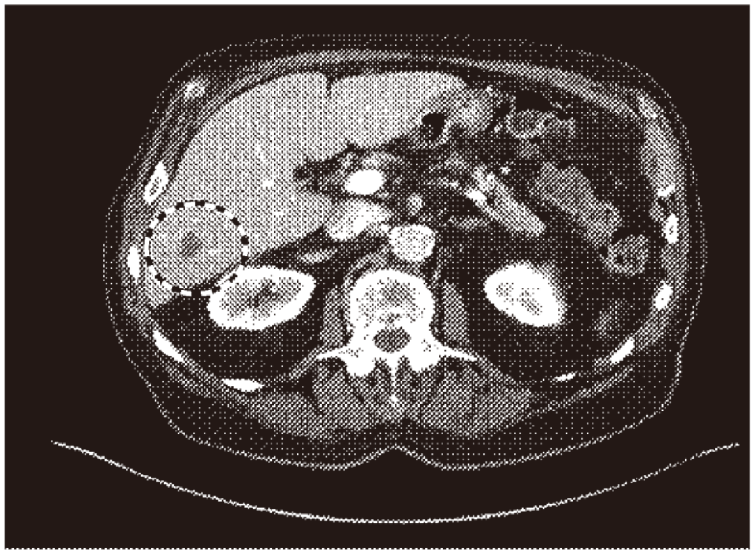


圖5B

7106-002唾液腺腺癌
肝臟，第6分區

2019年3月21日



2019年9月26日

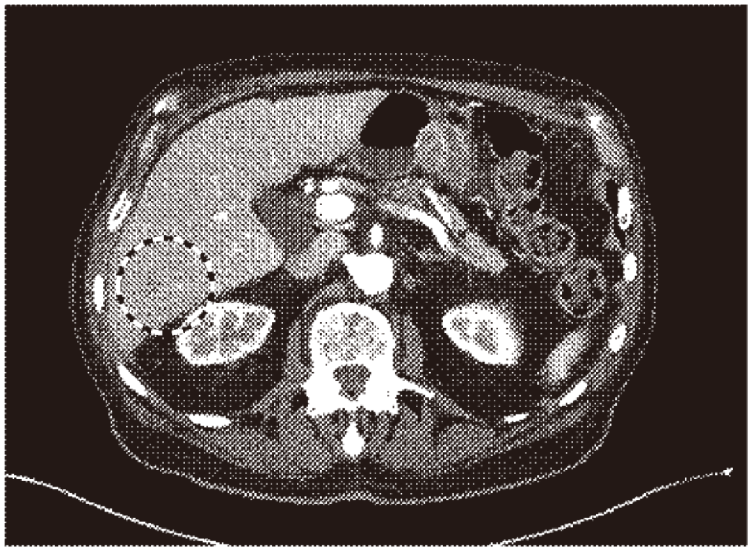


圖5C

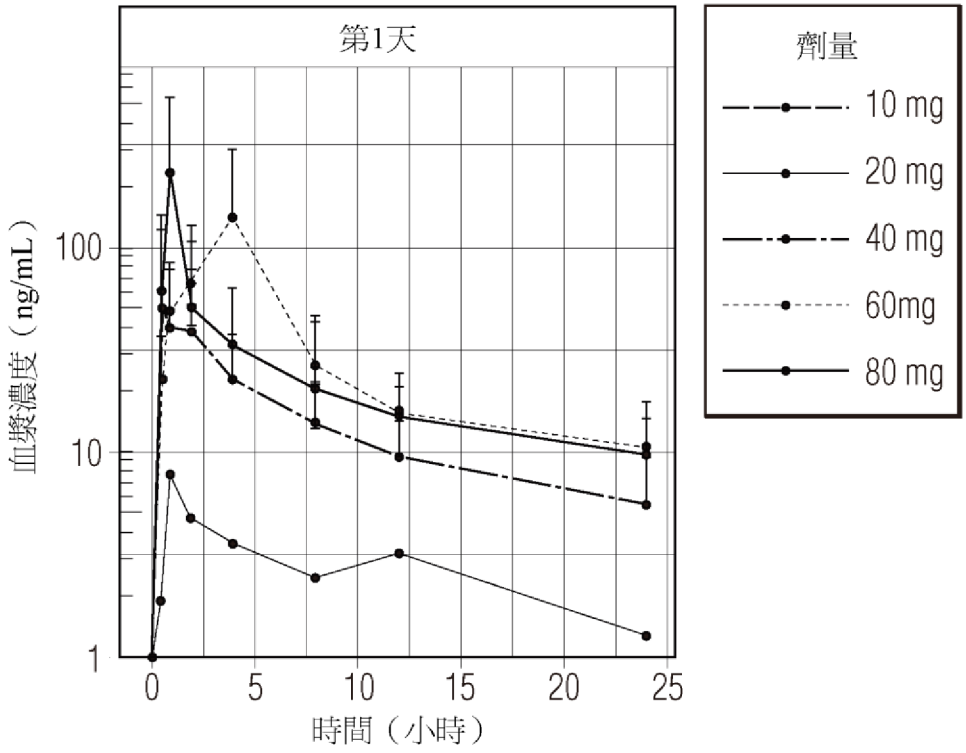

第1天
血漿濃度（ng/mL）
100
10
1
0
5
10
15
20
25
時間（小時）
劑量
10 mg
20 mg
40 mg
60mg
80 mg

圖6A

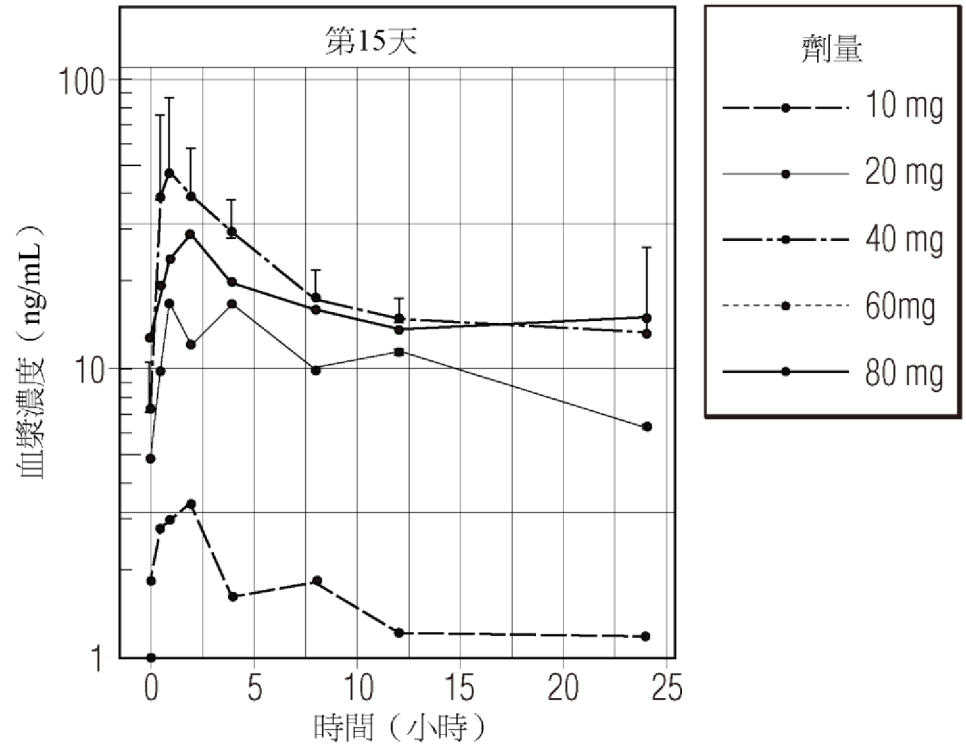

第15天
血漿濃度（ng/mL）
100
10
1
0
5
10
15
20
25
時間（小時）
劑量
10 mg
20 mg
40 mg
60mg
80 mg

圖6B

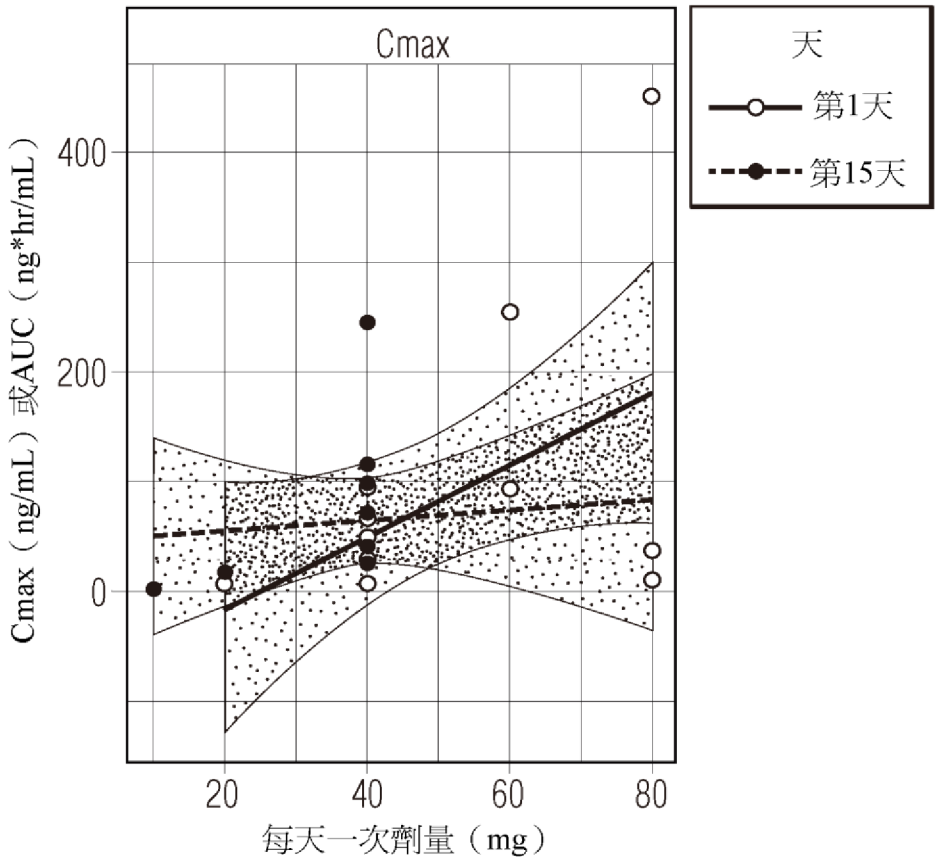

Cmax
天
第1天
第15天
Cmax（ng/mL）或AUC（ng*hr/mL）
400
200
0
20
40
60
80
每天一次劑量（mg）

圖6C

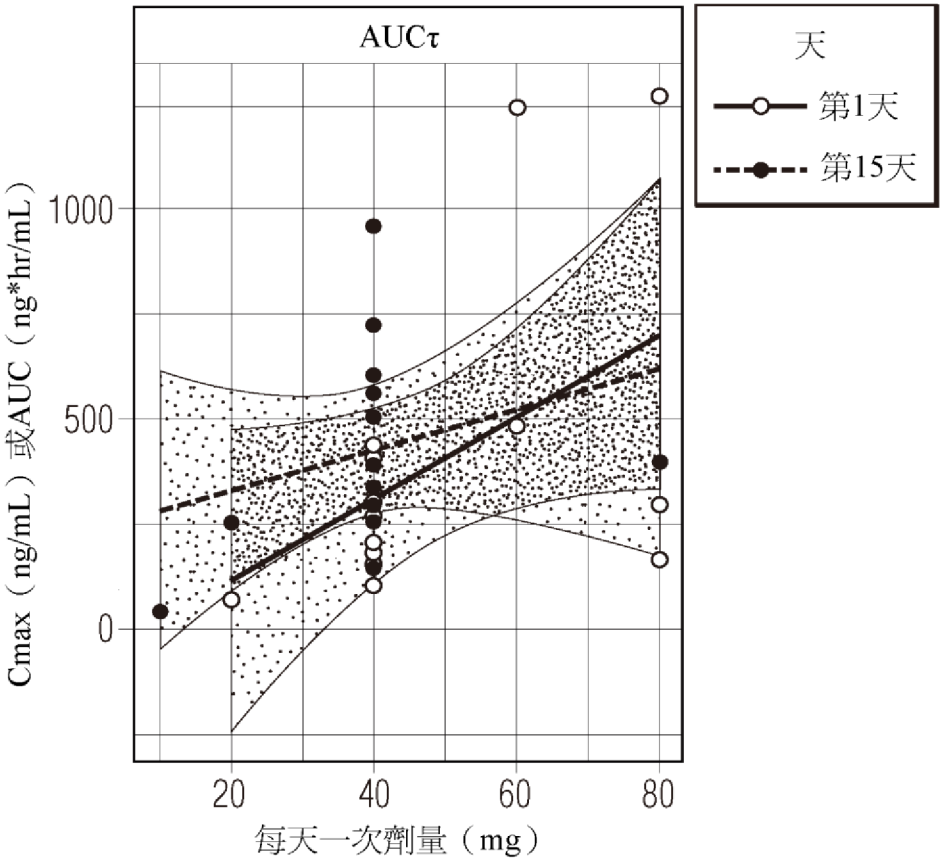

AUCτ
天
第1天
第15天
Cmax（ng/mL）或AUC（ng*hr/mL）
1000
500
0
20
40
60
80
每天一次劑量（mg）

圖6D

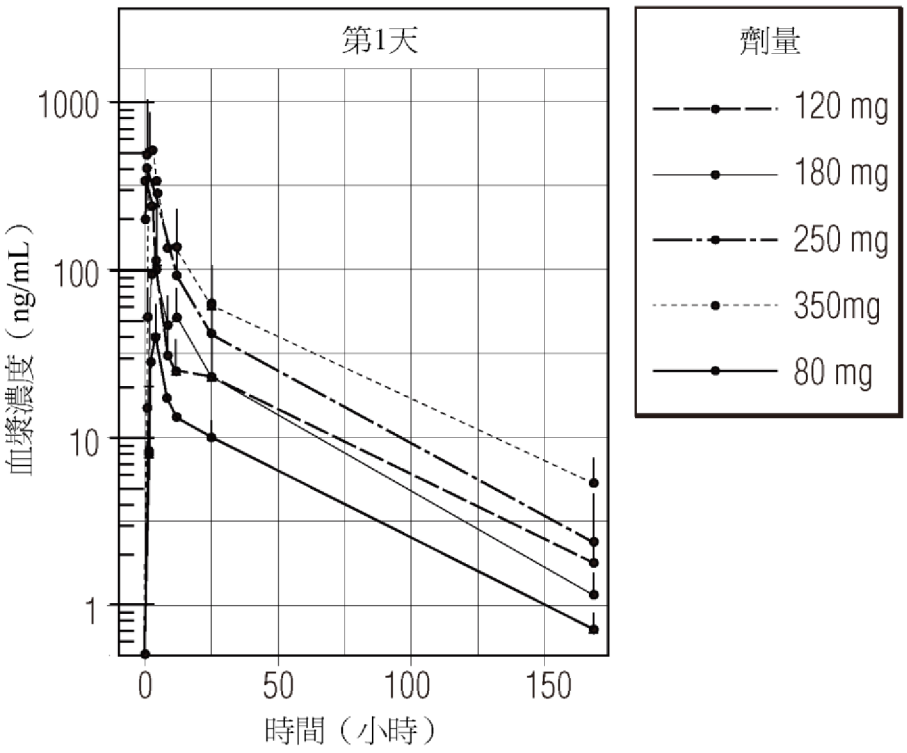

第1天
1000
100
10
1
血漿濃度（ng/mL）
0
50
100
150
時間（小時）
劑量
120 mg
180 mg
250 mg
350mg
80 mg

圖7A

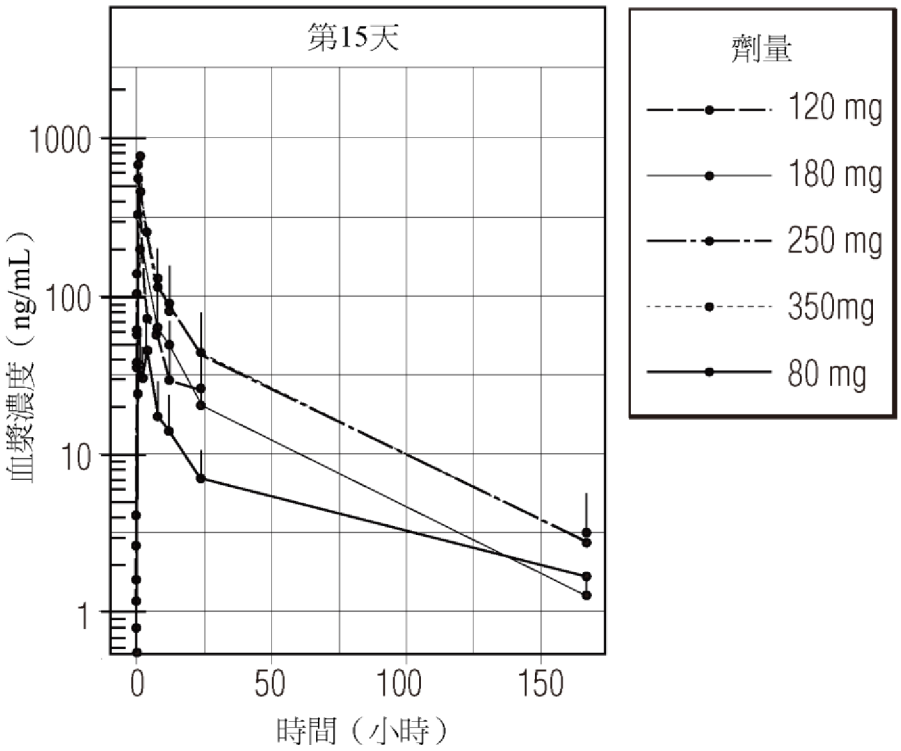

第15天
1000
100
10
1
血漿濃度（ng/mL）
0
50
100
150
時間（小時）
劑量
120 mg
180 mg
250 mg
350mg
80 mg

圖7B

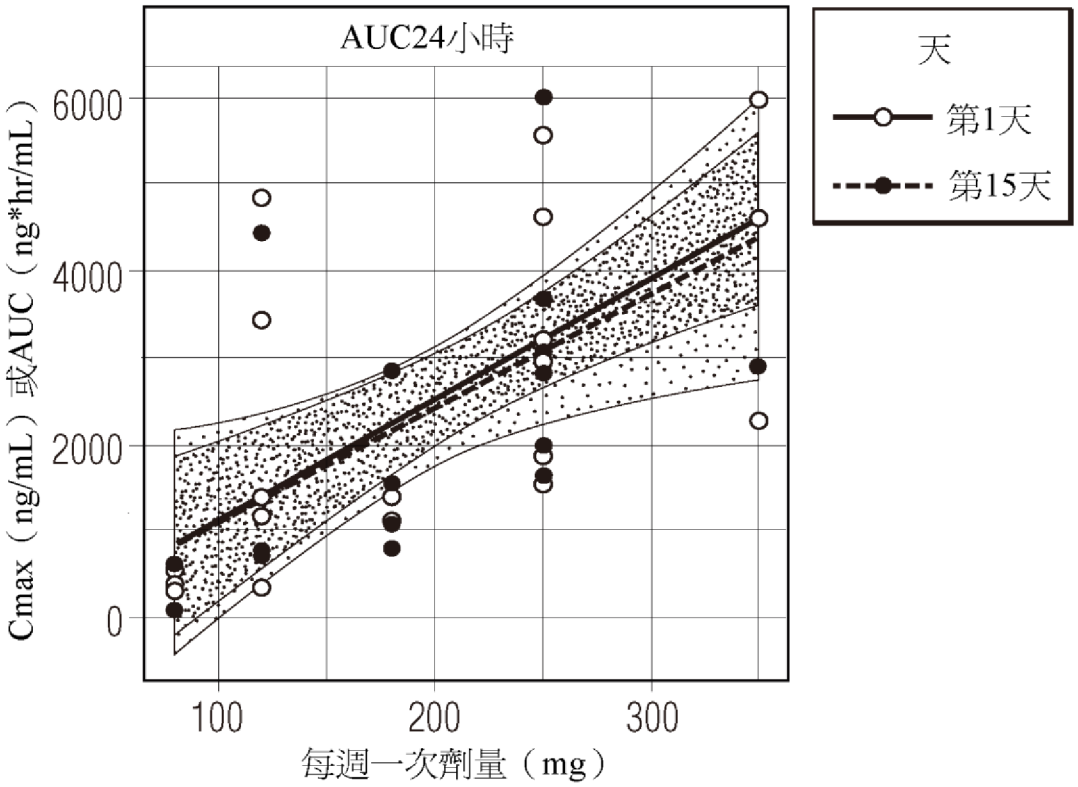

AUC24小時
Cmax（ng/mL）或AUC（ng*hr/mL）
6000
4000
2000
0
100
200
300
每週一次劑量（mg）
天
第1天
第15天

圖7C

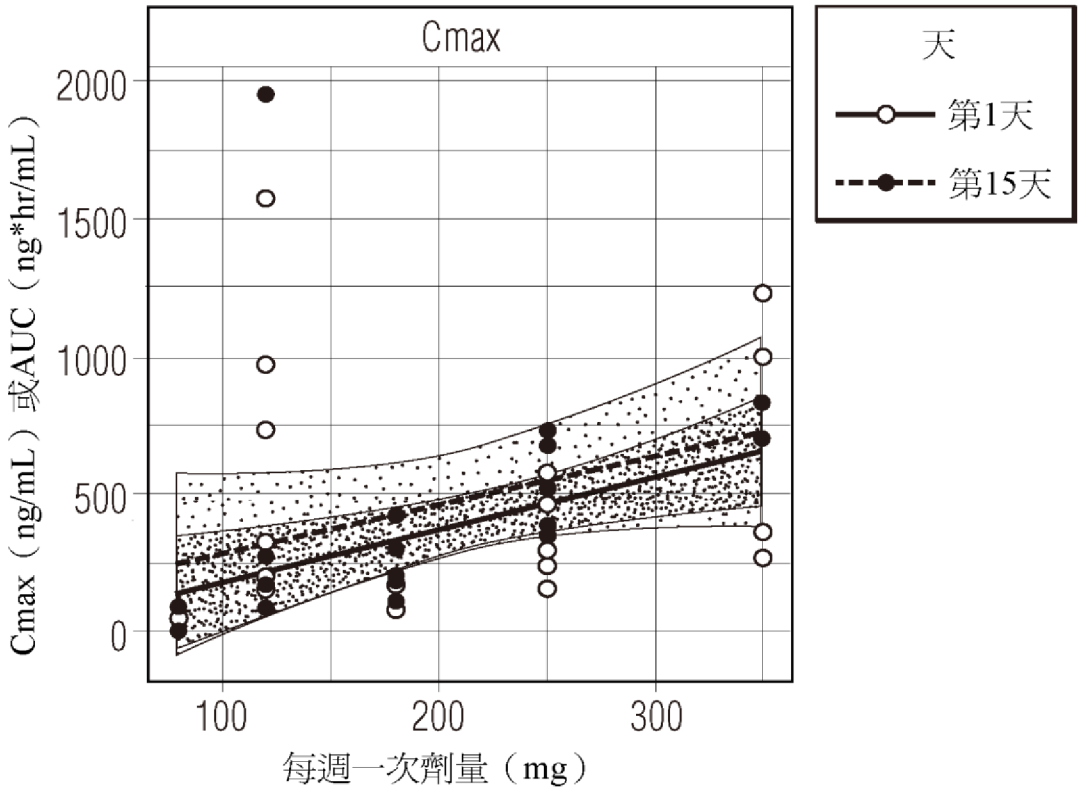

Cmax
Cmax（ng/mL）或AUC（ng*hr/mL）
2000
1500
1000
500
0
100
200
300
每週一次劑量（mg）
天
第1天
第15天

圖7D