



(21)申請案號：107144769

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 12 日

(51)Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/15 美國

62/599,490

(71)申請人：美商金字塔生技公司 (美國) PYRAMID BIOSCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：帕爾 柯洛 PAL, KOLLOL (US)；賽伯特 史蒂芬 CIBLAT, STEPHANE (CA)；

艾伯特 文生 ALBERT, VINCENT (CA)；布諾拉托 尼可拉斯 BRUNEAU-

LATOURE, NICOLAS (CA)；保雷奧特 強納森 BOUDREAU, JONATHAN (CA)

(74)代理人：林志剛；張簡映庭

(56)參考文獻：

WO 2016/097869A1

審查人員：吳祖漢

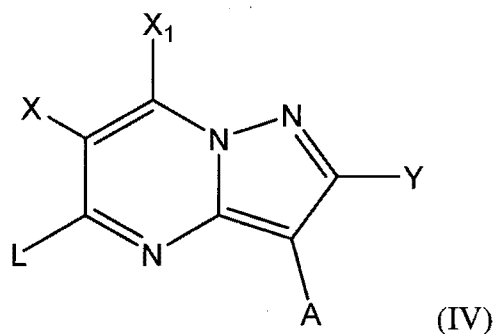
申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 164 頁

(54)名稱

肌旋蛋白激酶抑制劑

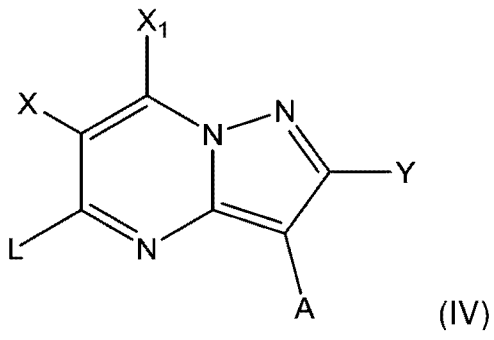
(57)摘要

本案關於 Trk 激酶的抑制劑，其有用於治療與 Trk 激酶相關之疾病或病症，具有下式：



其中 A、L、X、X₁、及 Y 如本文中所述。

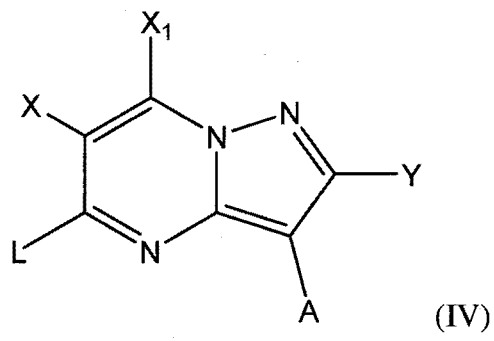
The application relates to inhibitors of Trk kinases useful in the treatment of Trk kinase associated diseases and disorders, having the Formula:



wherein A, L, X, X₁, and Y are described herein.

特徵化學式：

式 IV





I848925

【發明摘要】

【中文發明名稱】

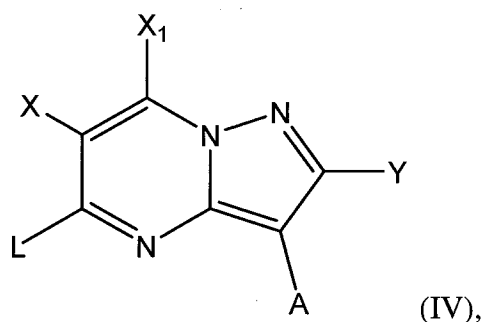
肌旋蛋白激酶抑制劑

【英文發明名稱】

TROPOMYOSIN KINASE INHIBITORS

【中文】

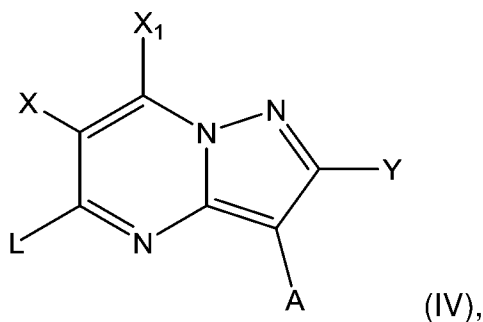
本案關於 Trk 激酶的抑制劑，其有用於治療與 Trk 激酶相關之疾病或病症，具有下式：



其中 A、L、X、X₁、及 Y 如本文中所述。

【英文】

The application relates to inhibitors of Trk kinases useful in the treatment of Trk kinase associated diseases and disorders, having the Formula:

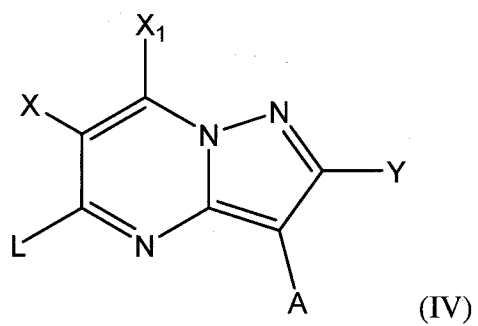


wherein A, L, X, X₁, and Y are described herein.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】式IV



【發明說明書】

【中文發明名稱】

肌旋蛋白激酶抑制劑

【英文發明名稱】

TROPOMYOSIN KINASE INHIBITORS

相關申請案

【0001】 本案請求2017年12月15日提交的美國臨時申請案62/599,490號的優先權和權益，其內容通過引用而將其整體併入本文。

【技術領域】

【0002】 本案針對肌旋蛋白激酶(Trk)的抑制劑，其有用於治療與Trk激酶或Trk激酶融合體相關之疾病或病症。具體地，本案涉及抑制Trk激酶或Trk激酶融合體之化合物及其組成物，治療與Trk激酶或Trk激酶融合體相關之疾病或病症的方法，及合成這些化合物的方法。

【先前技術】

【0003】 肌旋蛋白激酶受體家族包括TrkA、TrkB、TrkC和p75，並分別作為生長因子NGF、BDNF、NT3和NT4的高親和力細胞表面受體。Trk傳訊通路(signaling pathway)受許多細胞內傳訊級聯(signaling cascade)調節，

其包括由原致癌基因(proto-oncogene)和腫瘤抑制基因編碼的蛋白質產物，其中大多數是神經元發育和腫瘤發生所必需的(參見例如，C Thiele, *et. al.* (2009) *Clin. Cancer Res.* 15: 5962)。生長因子是促進細胞系統的生長、發育和穩態(homeostasis)的重要傳訊分子。抑制這些受體可導致對調節細胞生長和增生的細胞內傳訊級聯、對調節傳訊的細胞之間的細胞通訊、對反饋機制和對穩態的調節或抑制。這些生長因子與神經元和非神經元細胞的生長和增生有關。

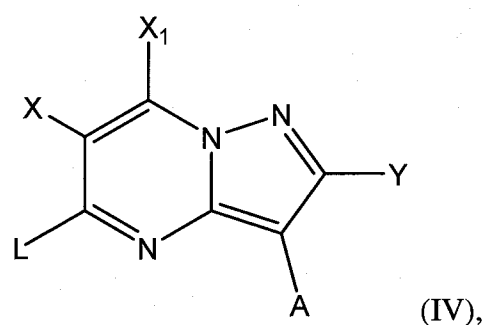
【0004】檢測腫瘤中致癌突變的進展揭示了在多種腫瘤類型中編碼 TrkA (*NTRK1*)、TrkB (*NTRK2*) 和 TrkC (*NTRK3*) 受體酪胺酸激酶的基因的致癌變異(onogenic alteration)，諸如基因融合體(參見 Vaishnavi, A. *et al.* (2015) *Cancer Discov.* 5(1): 1-10)。已經在廣泛多種癌症類型中檢測到這類基因融合體，並且可能是精確化學療法的可行靶標。例如，發現 *TPM3-NTRK1* 基因融合體在結腸直腸癌和肺腺癌細胞中普遍存在，而發現 *ETV6-NTRK3* 基因融合體是惡性腫瘤諸如分泌性乳腺癌和乳腺類似物分泌癌(mammary analogue secretory carcinoma; MASC)中的主要基因融合體。

【0005】因此，用小分子抑制劑抑制 Trk 有可能成為治療炎性疾病、感染、自體免疫病症、中風、缺血、心臟病症、神經病症、皮膚病症、纖維化病症、增生病症、過度增生病症、非癌症過度增生病症、腫瘤(tumor)、白血病、贅瘤(neoplasm)、癌症、癌(carcinoma)、代謝疾病、

惡性疾病、血管再狹窄、牛皮癬、異位性皮膚炎、搔癢症、濕疹、戈林氏症候群(Gorlin Syndrome)、內瑟頓氏症候群(Netherton Syndrome)、基底細胞癌、皮肌炎、圓柱瘤、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、骨關節炎、心衰竭、慢性疼痛、神經性疼痛及其他疾病的方法。由於這個原因，仍然非常需要有效的Trk激酶的小分子抑制劑。

【發明內容】

【0006】本案的第一方面關於一種式(IV)之化合物，及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體，

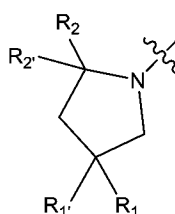


其中：

X為H、(C₁-C₆)烷基、或鹵素；

X₁為H或D；

Y為H、D、C₁-C₆烷基、或CN；

L為 、-O(CR₃R₄)-(C₆-C₁₀)芳基、

-NR₅-(CR₃R₄)-(C₆-C₁₀)芳基、-O(CR₃R₄)-5-或6-員雜芳基、

或 $-NR_5-(CR_3R_4)-5$ -或 6 -員雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要經一或多個 R_6 取代；

各 R_1 及 R_1' 獨立為 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷氧基、鹵素、或 $-OH$ ；

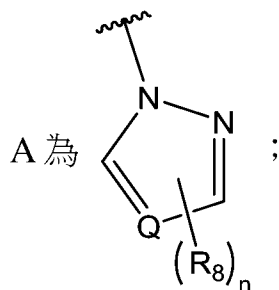
R_2 為 (C_6-C_{10}) 芳基或 5 -或 6 -員雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要經一或多個 R_7 取代；

R_2' 為 H 、 D 、 (C_1-C_6) 烷基、或鹵素；

各 R_3 、 R_4 及 R_5 每次出現時獨立為 H 或 (C_1-C_6) 烷基；

各 R_6 每次出現時獨立為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷氧基、或鹵素；

各 R_7 每次出現時獨立為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷氧基、或鹵素；



Q 為 N 或 CR_9 ；

R_8 及 R_9 之各者，每次出現時，獨立為 H 、鹵素、氨基、 (C_0-C_6) 烷基 $-OR^a$ 、 (C_0-C_6) 烷基 $-NR^aR^b$ 、 (C_0-C_6) 烷基 $-C(O)R^a$ 、 (C_0-C_6) 烷基 $-P(O)R^aR^b$ 、 (C_0-C_6) 烷基 $-S(O)_pR^a$ 、 $NR^eC(O)R^a$ 、 $NR^eS(O)_2R^a$ 、或 R^w ，

或 R_8 及 R_9 ，與它們所附接的原子一起，形成視需要包含一或多個選自 N 、 O 、及 S 之雜原子且視需要經一或多個 R^{S1} 取代之 5 -至 7 -員環；

各 R^W 獨立為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、3-至 8-員雜環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、或 5-至 10-員雜芳基，其之各者視需要經一或多個 R^{S2} 取代；

R^{S1} 及 R^{S2} 之各者，每次出現時，獨立為 H、鹵素、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_0-C_3) 烷基- OR^c 、 (C_0-C_3) 烷基- NR^cR^d 、 $C(O)OR^c$ 、或 $C(O)NR^cR^d$ ；

R^a 、 R^b 、 R^c 、及 R^d 之各者獨立為 R^i 、 (C_3-C_8) 環烷基、3-至 8-員雜環烷基、 (C_0-C_3) 烷基- OR^g 、或 (C_0-C_3) 烷基- NR^gNR^h ，

或 R^a 及 R^b 或 R^c 及 R^d 與它們所附接的原子一起形成視需要包含一或多個選自 N、O、及 S 之雜原子之 5-至 7-員環；

R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、及 R^j 之各者獨立為 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 鹵烷基；

n 為 0、1、或 2；及

p 為 0、1、或 2。

【0007】 本案的另一方面關於一種治療與抑制肌旋蛋白激酶 (Trk) 相關之疾病或病症的方法。該方法包含對有需要治療與肌旋蛋白激酶的調節相關之疾病或病症的患者投予有效量之式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0008】 本案的另一方面關於一種治療與抑制一或多種肌旋蛋白激酶 (Trk) 相關之疾病或病症的方法。該方法包含對有需要治療與肌旋蛋白激酶的調節相關之疾病或病症的患者投予有效量之式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受

的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0009】 本案的另一方面關於一種預防與抑制肌旋蛋白激酶(Trk)相關之疾病或病症的方法。該方法包含對有需要治療與肌旋蛋白激酶的調節相關之疾病或病症的患者投予有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0010】 本案的另一方面關於一種預防與抑制一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)相關之疾病或病症的方法。該方法包含對有需要治療與肌旋蛋白激酶的調節相關之疾病或病症的患者投予有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0011】 本案的另一方面針對一種抑制肌旋蛋白激酶(Trk)的方法。該方法涉及對有此需要的患者投予有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0012】 本案的另一方面針對一種抑制一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)的方法。該方法涉及對有此需要的患者投予有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0013】 本案的另一方面針對一種醫藥組成物，其包含式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體及醫藥上可接

受的載劑。醫藥上可接受的載劑可另外包括賦形劑、稀釋劑或表面活性劑。

【0014】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體，其用於治療與抑制肌旋蛋白激酶(Trk)相關之疾病的方法。

【0015】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體，其用於預防與抑制肌旋蛋白激酶(Trk)相關之疾病的方法。

【0016】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體，其用於治療與抑制一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)相關之疾病的方法。

【0017】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體，其用於預防與抑制一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)相關之疾病的方法。

【0018】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體的用途，其用於製造用於治療與抑制肌旋蛋白激酶(Trk)相關之疾病的藥品。

【0019】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體

異構體、或互變異構體的用途，其用於製造用於預防與抑制肌旋蛋白激酶(Trk)相關之疾病的藥品。

【0020】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體的用途，其用於製造用於治療與抑制一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)相關之疾病的藥品。

【0021】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體的用途，其用於製造用於預防與抑制一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)相關之疾病的藥品。

【0022】本案的另一方面關於一種抑制Trk激酶的方法。該方法包含對有此需要的患者投予有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽。

【0023】本案的另一方面關於一種抑制一或多種Trk激酶的方法。該方法包含對有此需要的患者投予有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽。

【0024】本案的另一方面關於一種治療與抑制Trk激酶相關之疾病或病症的方法。該方法包含對有此需要的患者投予有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽。

【0025】本案的另一方面關於一種治療與抑制一或多種Trk激酶相關之疾病或病症的方法。該方法包含對有此需要的患者投予有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽。

【0026】本案的另一方面關於一種抑制Trk激酶的方法。該方法包含使Trk激酶與有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽接觸。

【0027】本案的另一方面關於一種抑制一或多種Trk激酶的方法。該方法包含使一或多種Trk激酶與有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽接觸。

【0028】本案另外提供治療與一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)的調節相關之疾病或病症(包括但不限於炎症疾病、感染、自體免疫病症、中風、缺血、心臟病症、神經病症、皮膚病症、纖維化病症、增生病症、過度增生病症、非癌症過度增生病症、腫瘤、白血病、贅瘤、癌症、癌、代謝疾病、惡性疾病、血管再狹窄、牛皮癬、異位性皮膚炎、搔癢症、濕疹、戈林氏症候群、內瑟頓氏症候群、基底細胞癌、皮肌炎、圓柱瘤、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、骨關節炎、心衰竭、慢性疼痛、神經性疼痛)的方法，其包含對受該疾病或病症中之至少一者所苦的患者投予式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0029】本案提供一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)的抑制劑，其為治療疾病(諸如發炎、自體免疫疾病、癌症及與一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)的調節相關的其他疾病)之治療劑。

【0030】本案另外提供具有相對於已知肌旋蛋白激酶(Trk)抑制劑改善的效力(efficacy)和安全性的化合物和組

成物。本揭露也提供在治療各種類型的疾病中對肌旋蛋白激酶(Trk)具有新穎作用機制的試劑，疾病包括但不限於炎性疾病、感染、自體免疫病症、中風、缺血、心臟病症、神經病症、皮膚病症、纖維化病症、增生病症、過度增生病症、非癌症過度增生病症、腫瘤、白血病、贅瘤、癌症、癌、代謝疾病、惡性疾病、血管再狹窄、牛皮癬、異位性皮膚炎、搔癢症、濕疹、戈林氏症候群、內瑟頓氏症候群、基底細胞癌、皮肌炎、圓柱瘤、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、骨關節炎、心衰竭、慢性疼痛、及神經性疼痛。最終本案為醫學界提供一種新穎的藥理學策略，以用於治療與肌旋蛋白激酶(Trk)相關的疾病和病症。

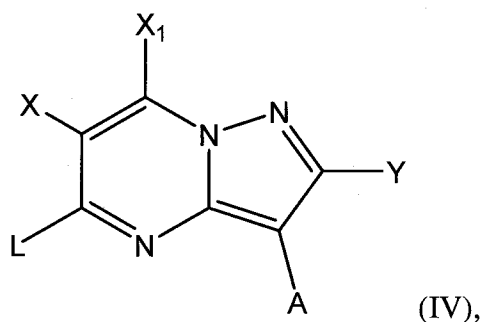
【實施方式】

【0031】本案關於能抑制一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)活性之化合物及組成物。本案特徵為藉由投予有此需要的患者治療有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體之治療、預防或緩和其中一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)發揮作用的疾病或病症的方法。藉由抑制一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)的活性，本案方法可用於治療各種肌旋蛋白激酶(Trk)依賴性疾病。抑制肌旋蛋白激酶(Trk)提供了新穎的方式來治療、預防或緩和疾病，包括但不限於炎性疾病、感染、自體免疫病症、中風、缺血、心臟病症、神經病症、皮膚病症、纖維化病症、增生病症、過度增生病症、

非癌症過度增生病症、腫瘤、白血病、贅瘤、癌症、癌、代謝疾病、惡性疾病、血管再狹窄、牛皮癬、異位性皮膚炎、搔癢症、濕疹、戈林氏症候群、內瑟頓氏症候群、基底細胞癌、皮肌炎、圓柱瘤、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、骨關節炎、心衰竭、慢性疼痛及神經性疼痛。

【0032】本案另外的特徵為藉由投予有此需要的患者治療有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體之治療、預防或緩和其中一或多種肌旋蛋白激酶(Trk)發揮作用的疾病或病症的方法。

【0033】於本案的第一方面，描述式(IV)之化合物，及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體：



其中 A、L、X、X₁、及 Y 如上揭本文中所述。

【0034】在下面的隨附描述中闡述了本案的細節。儘管與本文描述的那些類似或均等的方法和材料可用於本案的實踐或測試，但現在將描述例示說明性方法和材料。本案的其他特徵、目的和優點將從說明書和申請專利範圍而為顯見。在說明書和所附申請專利範圍中，除非上下文另

有明確規定，否則單數形式還包括複數形式。除非另外定義，否則本文使用的所有技術和科學術語具有與本案所屬技術領域具有通常知識者通常理解的含義相同的含義。本說明書中引用的所有專利和出版物均藉由引用它們的整體而併入本文。

定義

【0035】 在本揭示中使用冠詞 "一 (a)" 和 "一 (an)" 來指稱一個或多於一個 (即，至少一個) 該冠詞的語法對象。舉例來說，"元件" 表示一個元件或多於一個元件。

【0036】 除非另有說明，否則術語 "和/或" 在本公開中用於表示 "和" 或 "或"。術語 "視需要經取代之" 應理解為是指給定的化學部分 (例如，烷基) 可以 (但不是必要) 與其他取代基 (例如，雜原子) 結合。例如，視需要經取代之烷基可以是完全飽和的烷基鏈 (即純烴)。或者，相同的視需要經取代之烷基可具有不同於氫的取代基。例如，它可以在沿鏈的任何位置與鹵素原子、羥基或本文所述的任何其他取代基結合。因此，術語 "視需要經取代之" 是指給定的化學部分具有含其他官能團的潛力，但不是必定要具有任何其他官能團。用於所述基團的視需要之取代中的合適取代基包括但不限於鹵素、側氧基、-OH、-CN、-COOH、-CH₂CN、-O-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、(C₁-C₆) 鹵烷基、C₁-C₆ 鹵烷氧基、-O-(C₂-C₆) 烯基、-O-(C₂-C₆) 炔基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、-OH、

-OP(O)(OH)₂、-OC(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)(C₁-C₆)烷基、
 -OC(O)O(C₁-C₆)烷基、-NH₂、-NH((C₁-C₆)烷基)、
 -N((C₁-C₆)烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)NH(C₁-C₆)
 烷基、-S(O)₂(C₁-C₆)烷基、-S(O)NH(C₁-C₆)烷基、及
 S(O)N((C₁-C₆)烷基)₂。取代基本身可以是視需要經取代
 者。如本文所用，"視需要經取代"亦指經取代或未經取
 代，其含義如下所述。

【0037】如本文所用，術語"經取代"是指所指基團或
 部分帶有一個或多個合適的取代基，其中取代基可以在一
 個或多個位置與所指基團或部分連接。例如，經環烷基取
 代的芳基可表示環烷基用鍵與芳基的一個原子連接或藉由
 與芳基稠合並共享兩個或更多個共同原子。

【0038】如本文所用，術語"未經取代的"是指所指基
 團不帶取代基。除非另外具體定義，否則術語"芳基"是指
 具有1至3個芳族環的環狀芳族烴基，包括單環或雙環基
 團，例如苯基、聯苯基或萘基。當含有兩個芳族環(雙環
 等)時，芳基的芳族環可以在一個點連接(例如，聯苯基)，
 或稠合(例如，萘基)。在任何連接點，芳基可視需要經一
 個或多個取代基，例如1至5個取代基取代。示例性取代基
 包括但不限於-H、-鹵素、-O-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、
 -O-(C₂-C₆)烯基、-O-(C₂-C₆)炔基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔
 基、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)(C₁-C₆)烷基、
 -C(O)(C₁-C₆)烷基、-OC(O)O(C₁-C₆)烷基、NH₂、
 NH((C₁-C₆)烷基)、N((C₁-C₆)烷基)₂、-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基、

哌喃基、四氫喹啉基、二氫苯並噻嗪基、二氫苯並氧雜環己烷基(dihydrobenzoxanyl)、喹啉基、異喹啉基、1,6-萘啶基、苯並[de]異喹啉基、吡啶並[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩並[2,3-b]吡嗪基、喹啉基、四唑並[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶基、異吡啶基、吡咯並[2,3-b]吡啶基、吡咯並[3,4-b]吡啶基、吡咯並[3,2-b]吡啶基、咪唑並[5,4-b]吡啶基、吡咯並[1,2-a]嘧啶基、四氫吡咯並[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氫-2H-1λ²-吡咯並[2,1-b]嘧啶、二苯並[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃並[3,2-c]吡啶基、呋喃並[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶並[3,4-b][1,4]噻嗪基、苯並噁唑基、苯並異噁唑基、呋喃並[2,3-b]吡啶基、苯並噻吩基、1,5-萘啶基、呋喃並[3,2-b]吡啶基、[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶基、苯並[1,2,3]三唑基、咪唑並[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑並[4,3-b]噻嗪基、苯並[c][1,2,5]噻二唑基、苯並[c][1,2,5]噁二唑、1,3-二氫-2H-苯並[d]咪唑-2-酮、3,4-二氫-2H-吡啶並[1,5-b][1,2]噁嗪基、4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶基、噻唑並[5,4-d]噻唑基、咪唑並[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩並[2,3-b]吡咯基、3H-吡啶基及其衍生物。此外，當含有兩個稠合環時，本文定義的芳基可具有與完全飽和的環稠合的不飽和或部分飽和的環。這些雜芳基的示例性的環系統包括吡啶基、吡啶酮基、二氫苯並噻吩基、二氫苯並呋喃、2,3-二氫苯並哌喃基、硫代2,3-二氫苯並哌喃基、四氫喹啉基、二氫苯並噻嗪基、3,4-二氫-1H-異喹啉基、2,3-二氫苯並呋喃、吡啶基、

吡啶基、和二氫苯並氧雜環己烷基。

【0040】 鹵素或"鹵基"是指氟、氯、溴或碘。

【0041】 烷基是指含有1-12個碳原子的直鍊或支鏈飽和烴。(C₁-C₆)烷基的實例包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、新戊基和異己基。

【0042】 "烷氧基"是指在鏈中含有末端"O"之含有1-12個碳原子的直鍊或支鏈飽和烴，即-O(烷基)。烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、第三丁氧基或戊氧基。

【0043】 "烯基"是指含有2-12個碳原子的直鍊或支鏈不飽和烴。"烯基"基團在鏈中含有至少一個雙鍵。烯基的雙鍵可以是未共軛的或與另一個不飽和基團共軛的。烯基的實例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、異丁烯基、戊烯基或己烯基。烯基可以是未經取代的或經取代的。如本文所定義的烯基可以是直鍊或支鏈的。

【0044】 "炔基"是指含有2-12個碳原子的直鍊或支鏈不飽和烴。"炔基"基團在鏈中含有至少一個三鍵。炔基的實例包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、異丁炔基、戊炔基或己炔基。炔基可以是未經取代的或經取代的。

【0045】 術語"伸烷基"或"伸烯基"是指二價烷基。任何上述一價烷基可藉由從該烷基刪除第二個氫原子而為伸烷基。如本文所定義，伸烷基另外可以是C₁-C₆伸烷基。伸烷基另外可以是C₁-C₄伸烷基。典型的伸烷基包括但不

限於 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等。

【0046】本文所用的術語"胺基烷基"是指如本文所定義的烷基係經一個或多個胺基取代。胺基烷基的實例包括但不限於胺基甲基、二胺基甲基、胺基乙基、1,2-胺基乙基等。

【0047】"環烷基"是指含有3-18個碳原子(例如， C_3 - C_{10})的單環或多環飽和碳環(例如稠合、橋連或螺環)。環烷基的實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、降冰片烷基、降冰片烯基、雙環[2.2.2]辛基、或雙環[2.2.2]辛烯基。

【0048】"雜環基"或"雜環烷基"是指含有碳和取自氧、氮或硫之雜原子並且其中環碳或雜原子間沒有共享離域 π 電子(芳香性)的單環或多環(例如稠合、橋連或螺環)。雜環烷基可以是3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-或12-員環。雜環烷基環結構可以經一個或多個取代基取代。取代基本身可以是視需要經取代者。雜環基環的實例包括但不限於氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡咯啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、噻唑啉基、哌喃基、噻喃基、四氫哌喃基、5,8-二羥基喹啉基(dioxalinylyl)、哌啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉基S-氧化物、硫代嗎啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮雜環庚烯基、氧雜環庚烯基、二氮雜環戊烷基

(diazepinyl)、托品烷基(tropanyl)、噁唑啉酮基(oxazolidinonyl)和高托品烷基(homotropanyl)。根據本案，3-至10-員雜環基是指其中存在至少一個選自N、O或S群組的雜原子且含有介於3與10個的原子的飽和或部分飽和之非芳族環結構。

【0049】術語"羥基烷基"是指如上定義的烷基，其中烷基經一個或多個-OH基團取代。羥基烷基的實例包括HO-CH₂-、HO-CH₂-CH₂-及CH₃-CH(OH)-。

【0050】本文所用的術語"鹵烷基"是指如本文所定義的烷基，其經一個或多個鹵素取代。鹵烷基的實例包括但不限於三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、三氯甲基等。

【0051】本文所用的術語"鹵烷氧基"是指如本文所定義的烷氧基，其經一個或多個鹵素取代。鹵烷基的實例包括但不限於三氟甲氧基、二氟甲氧基、五氟乙氧基、三氯甲氧基等。

【0052】本文所用的術語"氰基"是指具有藉由三鍵與氮原子連接的碳原子的取代基，即C≡N。

【0053】本文所用的術語"胺"是指初級(R-NH₂, R≠H)、二級(R₂-NH, R₂≠H)和三級(R₃-N, R ≠ H)胺。經取代的胺意指其中至少一個氫原子已被取代基置換的胺。

【0054】本文所用的術語"胺基"是指含有至少一個氮原子的取代基。具體地，術語"胺基"中包括NH₂、-NH(烷基)或烷基胺基、-N(烷基)₂或二烷基胺基、醯胺-、胺甲醯胺-、脲、和磺醯胺取代基。

【0055】本文所用的術語"二烷基胺基"是指胺基或NH₂基團，其中兩個氫已被如上文所定義的烷基置換，即-N(烷基)₂。胺基上的烷基可以是相同或不同的烷基。烷基胺基的實例包括但不限於二甲基胺基(即-N(CH₃)₂)、二乙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、二正丁基胺基、二第二丁基胺基、二第三丁基胺基、甲基(乙基)胺基、甲基(丁基胺基)等

【0056】如本文所用的術語"側氧基"是指"=O"基團。

【0057】"螺環烷基"或"螺環基"是指具有通過單個原子連接環二者的碳源(carbogenic)雙環系統。環的尺寸和本性可以不同，或者尺寸和本性相同。實例包括螺環戊烷、螺環己烷、螺環庚烷、螺環辛烷、螺環壬烷或螺環癸烷。螺環中的一個或兩個環可以與另一個環碳環、雜環、芳香環或雜芳環稠合。螺環中的一個或多個碳原子可經雜原子(例如，O、N、S或P)取代。(C₃-C₁₂)螺環烷基是含有3-12個碳原子的螺環。一個或多個碳原子可經雜原子取代。

【0058】術語"螺雜環烷基"或"螺雜環基"應理解為是指螺環，其中至少一個環是雜環(例如，至少一個環是咪喃基、嗎啉基或哌啶基)。

【0059】術語"溶劑合物"是指由溶質和溶劑形成的具可變化學計量的複合物。用於本案目的的這些溶劑不會干擾溶質的生物活性。合適溶劑的實例包括但不限於水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水是溶劑分子的溶劑合物通

常稱為水合物。水合物包括含有化學計量的水的組成物，以及含有可變量水的組成物。

【0060】術語"異構體"是指具有相同組成和分子量但在物理和/或化學性質上不同的化合物。結構差異可能是在構造(幾何異構體)上或是在旋轉偏振光平面(立體異構體)的能力上。關於立體異構體，式(IV)化合物可具有一個或多個不對稱碳原子，並可呈外消旋體、外消旋混合物和呈單獨的對映異構體或非對映異構體存在。

【0061】本揭示還包括醫藥組成物，其包含有效量揭示的化合物及醫藥上可接受的載劑。代表性的"醫藥上可接受的鹽"包括例如水溶性和水不溶性鹽，諸如乙酸鹽、安索酸鹽(amsonate)(4,4-二胺基芪-2,2-二磺酸鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣、依地酸鈣(calcium edetate)、右旋樟腦磺酸鹽(camsylate)、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽(clavulariate)、二鹽酸鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、丙酸酯十二烷基硫酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、富馬酸鹽(fumerate)、延胡索酸鹽(fiunarate)、葡庚糖酸鹽(gluceptate)、葡萄糖酸鹽、穀胺酸鹽、乙醇醯基苯胺砷酸鹽(glycollylarsanilate)、六氟磷酸鹽、己基間苯二酚酸鹽(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氫溴化物、氫氯化物、羥基萘甲酸鹽、碘化物、異硫磺酸鹽(isothionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸

鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽 (mucate)、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、帕莫酸鹽 (pamoate)(1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽，依伯酸鹽 (einbonate))、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、多聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽 (subacetate)、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉明酸鹽 (suramate)、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽 (teoclolate)、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物 (triethiodide) 和戊酸鹽鹽類。

【0062】 "患者"或"個體 (subject)"是哺乳動物，例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、貓、馬、牛、豬或非人靈長類動物，諸如猴子、黑猩猩、狒狒或恆河猴。

【0063】 當與化合物聯合使用時，"有效量"是有效治療或預防如本文所述的個體疾病的量。

【0064】 本揭示中使用的術語"載體"涵蓋載體、賦形劑和稀釋劑並且是指材料、組成物或媒劑 (vehicle)，諸如參與從一個器官或身體的一部分攜帶或運輸醫藥試劑到另一個器官或個體身體的一部分的液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料。

【0065】 關於個體的術語"治療"是指改善個體病症的至少一種症狀 (symptom)。治療包括治愈、改善或至少部分地緩和病症。

【0066】 除非另有說明，否則術語"病症 (disorder)"在

本揭示中用於表示術語疾病、病況 (condition) 或疾患 (illness)，並且可與彼互換使用。

【0067】 本揭示中使用的術語 "投予 (administer)"、"投予 (administering)" 或 "投予 (administration)" 是指將所揭示化合物或所揭示化合物的醫藥上可接受的鹽或組成物直接投予個體，或投予個體該化合物或該化合物的醫藥上可接受的鹽或其組成物的前藥衍生物或類似物，其可在所述個體體內形成等量的活性化合物。

【0068】 本揭示中使用的術語 "前藥" 是指藉由代謝手段 (例如藉由過水解) 在體內可轉化為所揭示化合物的化合物。

【0069】 術語 "基因融合" 是指由第一基因的至少一部分與第二基因的至少一部分融合所產生之嵌合基因體 DNA (chimeric genomic DNA)、嵌合信使 RNA、截短蛋白或嵌合蛋白。在一些實施方案中，基因融合涉及單個基因內的基因組 DNA 的內部缺失 (例如，此融合中不涉及第二基因)。基因融合不需要包括整個基因或基因的外顯子。

【0070】 如本文所用的術語 "融合蛋白" 是指新的嵌合蛋白構建體，其是組合來自不同蛋白質的兩個或更多個結構域或連接子區域的結果，目的是在一個單一的多肽鏈中組合正常與兩種或更多種有區別的多肽相關的多種功能和識別性質。這最常藉由將編碼所欲蛋白質結構域的核苷酸序列相鄰分子克隆來實現，從而產生編碼所欲蛋白質的新多核苷酸序列。或者，可藉由將兩種蛋白質化學地連接在

一起來完成融合蛋白的產生。例如，融合蛋白可包含與另一種蛋白質連接的Trk激酶(例如，TrkA、TrkB或TrkC)。

【0071】術語"癌症"包括但不限於以下癌症：腎上腺皮質癌、AIDS相關淋巴瘤、AIDS相關惡性腫瘤、肛門癌、小腦星形細胞瘤、肝外膽管癌、膀胱癌、骨肉瘤/惡性纖維組織細胞瘤、腦幹膠質瘤、室管膜瘤、視覺通路和下丘腦膠質瘤、乳腺癌、支氣管腺瘤/類癌、類癌(carcinoid)瘤、胃腸道類癌瘤、癌、腎上腺皮質胰島細胞癌(adrenocortical, islet cell carcinoma)、原發性中樞神經系統淋巴瘤、宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、髓鞘透明細胞肉瘤、結腸癌、結直腸癌、皮膚T細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、尤文氏肉瘤/家族腫瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌，包括眼內黑色素瘤、及視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃腸道類癌瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、妊娠滋養細胞腫瘤(gestational trophoblastic tumor)、毛樣細胞白血病(hairy cell leukemia)、頭頸癌、霍奇金氏病、下咽癌、下丘腦和視覺通路膠質瘤、眼內黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、喉癌、急性淋巴細胞白血病、急性骨髓性白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、惡性間皮瘤、惡性胸腺瘤、髓母細胞瘤(medulloblastoma)、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、梅克爾細胞癌、口腔原發性轉移性鱗狀頸癌(metastatic

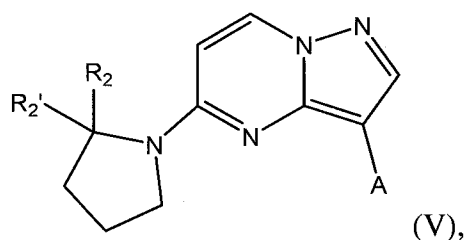
squamous neck cancer with occult primary)、多發性內分泌腫瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣真菌病、骨髓增生異常症候群、慢性骨髓性白血病、骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、骨髓增生性病變、鼻腔和鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、口腔癌、口腔和唇癌、口咽癌、骨肉瘤/骨惡性纖維組織細胞瘤、卵巢癌、卵巢低惡性潛能腫瘤、胰腺癌、鼻竇和鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、嗜鉻細胞瘤、腦下垂體瘤、胸膜肺母細胞瘤(pleuropulmonary)、前列腺癌、直腸癌、腎細胞(腎)癌、移行細胞癌(如腎盂和輸尿管)、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、骨惡性纖維組織細胞瘤、軟組織肉瘤、塞扎里症候群(sezary syndrome)、皮膚癌、小腸癌、胃癌(胃的癌)、幕上原始神經外胚及和松果體腫瘤(supratentorial primitive neuroectodermal and pineal tumors)、皮膚T細胞淋巴瘤、睪丸癌、惡性胸腺瘤、甲狀腺癌、乳腺類似物分泌性癌(MASC)、肺腺癌、肝內膽管細胞癌、甲狀腺乳突癌、小兒膠質瘤、肉瘤、膠質母細胞瘤、斯皮茨氏贅瘤、星形細胞瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、低惡性膠質瘤、高惡性膠質瘤、先天性中胚層腎瘤、腺樣囊性癌、圓柱瘤、妊娠滋養細胞腫瘤、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌和威爾姆氏腫瘤(Wilms' tumor)。在較佳的實施方案中，癌症是非小細胞肺癌。

【0072】 在本案的任何實施方案中，癌症可以是任何器官中的任何癌症。例如，癌症可選自下列所組成群組：

膠質瘤、甲狀腺癌、乳腺癌、小細胞肺癌、非小細胞癌、胃的癌、結腸癌、胃腸道間質癌、胰腺癌、膽管癌、CNS 癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、腎癌、退行性大細胞淋巴瘤(anaplastic large-cell lymphoma)、白血病、多發性骨髓瘤、間皮瘤和黑色素瘤、及其組合。

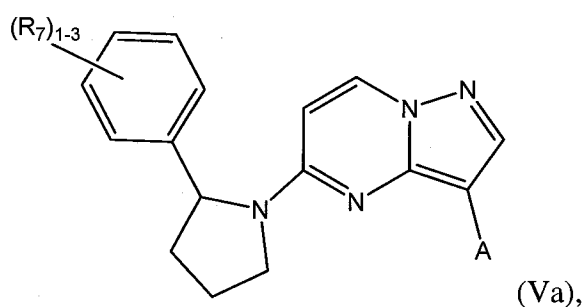
【0073】本案關於能夠抑制一或多種 Trk 激酶之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體，其有用於治療與一或多種 Trk 激酶的調節相關之疾病或病症。本案另外關於化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體，其有用於抑制一或多種 Trk 激酶。

【0074】在一個實施方案中，式(IV)之化合物具有式(V)的結構：



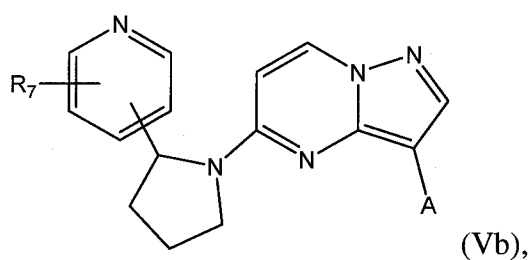
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0075】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(Va)的結構：



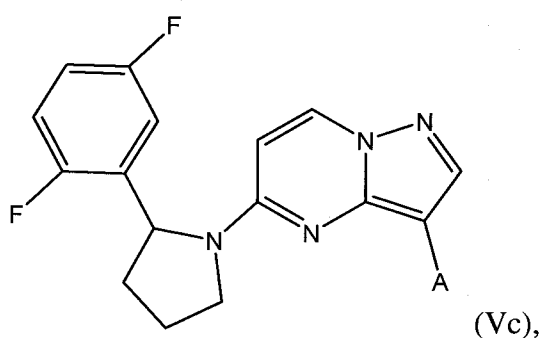
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0076】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(Vb)的結構：



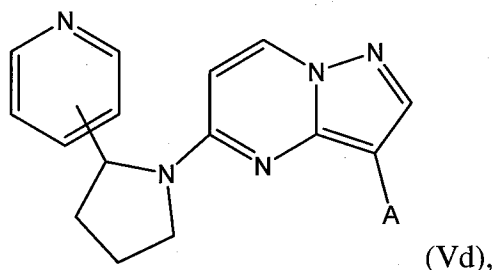
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0077】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(Vc)的結構：



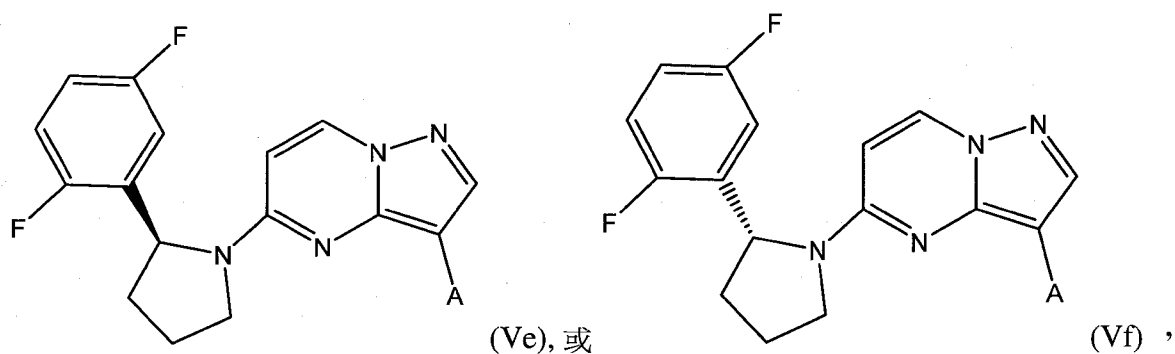
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0078】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(Vd)的結構：



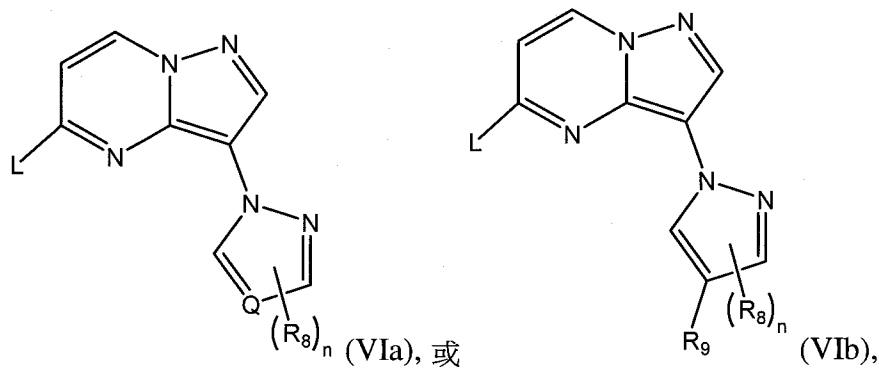
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0079】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(Ve)或(Vf)的結構：



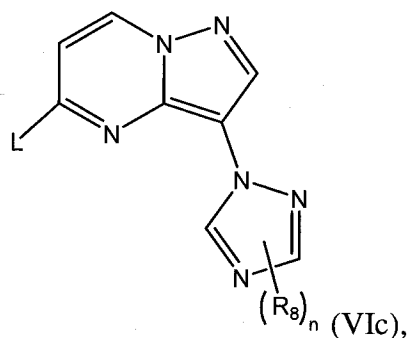
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0080】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(VIa)或(VIb)的結構：



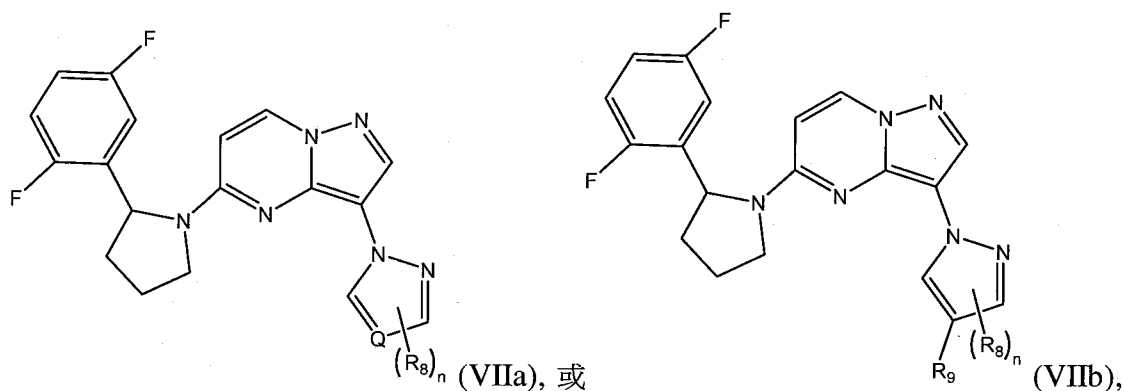
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0081】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(VIc)的結構：



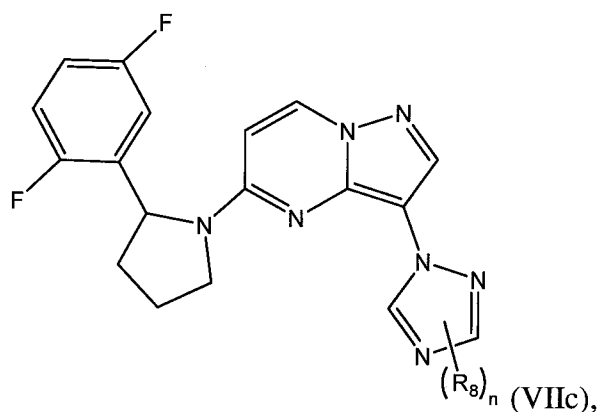
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0082】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(VIIa)或(VIIb)的結構：



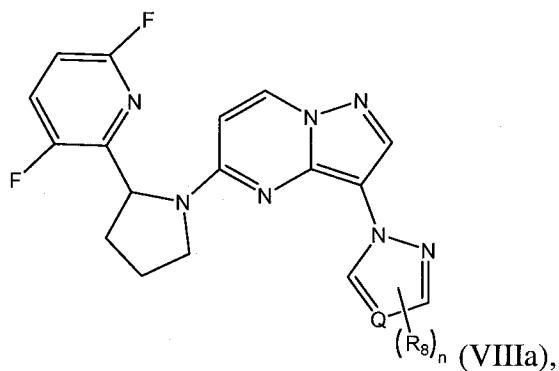
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0083】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(VIIc)的結構：



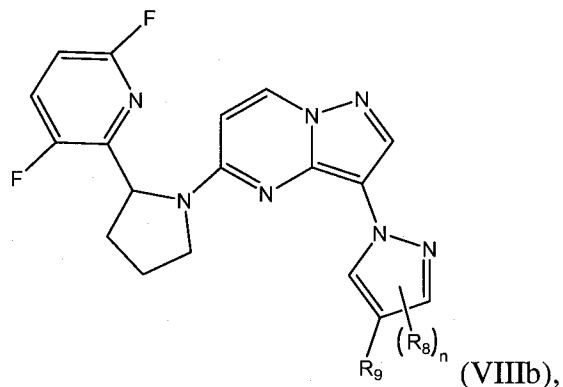
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0084】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(VIIIa)的結構：



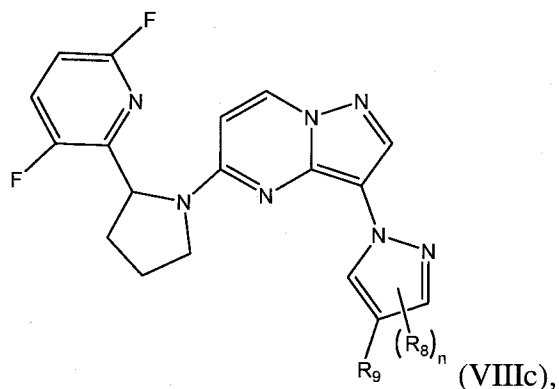
及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0085】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(VIIIb)的結構：



及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

【0086】在另一實施方案中，式(IV)之化合物具有式(VIIIc)的結構：



及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、同位素、前藥、立體異構體、及互變異構體。

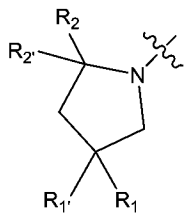
【0087】在上述式的一些實施方案中，X為H、(C₁-C₂)烷基、或鹵素。在另一實施方案中，X為H、甲基、乙基、F、或Cl。在又另一實施方案中，X為H、甲基、或F。在另一實施方案中，X為氟。在另一實施方案中，X為H。

【0088】在上述式的一些實施方案中，X₁為D。在另

一實施方案中， X_1 為H。

【0089】在上述式的一些實施方案中，Y為H、D、 C_1 - C_3 烷基、或CN。在另一實施方案中，Y為H、D、甲基、乙基、或CN。在又另一實施方案中，Y為H、甲基、或CN。在另一實施方案中，Y為H。

【0090】在上述式的一些實施方案中，L為



。在另一實施方案中，L為 $-O(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-NR_5-(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-O(CR_3R_4)$ -5-或6-員雜芳基、或 $-NR_5-(CR_3R_4)$ -5-或6-員雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要經一至三個 R_6 取代。在另一實施方案中，L為 $-O(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ 芳基或 $-O(CR_3R_4)$ -5-或6-員雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要經一至三個 R_6 取代。在另一實施方案中，L為 $-NR_5-(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ 芳基或 $-NR_5-(CR_3R_4)$ -5-或6-員雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要經一至三個 R_6 取代。在另一實施方案中，L為 $-O(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ 芳基或 $-NR_5-(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ 芳基，其中該芳基視需要經一至三個 R_6 取代。在另一實施方案中，L為 $-O(CR_3R_4)$ -5-或6-員雜芳基、或 $-NR_5-(CR_3R_4)$ -5-或6-員雜芳基，其中該雜芳基視需要經一至三個 R_6 取代。

【0091】在上述式的一些實施方案中， R_1 為H、(C_1 - C_3)烷基、(C_1 - C_3)烷氧基、(C_1 - C_3)鹵烷基、(C_1 - C_3)鹵烷氧基、鹵素、或-OH。在另一實施方案中， R_1 為H、(C_1 - C_3)

烷基、-OH、或鹵素。在另一實施方案中， R_1 為H、-OH、或鹵素。在另一實施方案中， R_1 為H、-OH、F、或Cl。在另一實施方案中， R_1 為H、-OH、或F。在另一實施方案中， R_1 為H。

【0092】在上述式的一些實施方案中， $R_{1'}$ 為H、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)鹵烷基、(C₁-C₃)鹵烷氧基、鹵素、或-OH。在另一實施方案中， $R_{1'}$ 為H、(C₁-C₃)烷基、-OH、或鹵素。在另一實施方案中， $R_{1'}$ 為H、-OH、或鹵素。在另一實施方案中， $R_{1'}$ 為H、-OH、F、或Cl。在另一實施方案中， $R_{1'}$ 為H、-OH、或F。在另一實施方案中， $R_{1'}$ 為H。

【0093】在上述式的一些實施方案中， R_2 為視需要經一至三個 R_7 取代之(C₆-C₁₀)芳基。在另一實施方案中， R_2 為視需要經一至三個 R_7 取代之5-或6-員雜芳基。在另一實施方案中， R_2 為經一至三個 R_7 取代之(C₆-C₁₀)芳基。在另一實施方案中， R_2 為經一至三個 R_7 取代之5-或6-員雜芳基。在另一實施方案中， R_2 為視需要經一至三個 R_7 取代之苯基。在另一實施方案中， R_2 為經一至三個 R_7 取代之苯基。在另一實施方案中， R_2 為視需要經一至三個 R_7 取代之吡啶。在另一實施方案中， R_2 為經一至三個 R_7 取代之吡啶。

【0094】在上述式的一些實施方案中， $R_{2'}$ 為H、D、(C₁-C₃)烷基、或鹵素。在另一實施方案中， $R_{2'}$ 為H、(C₁-C₂)烷基、或鹵素。在另一實施方案中， $R_{2'}$ 為H或鹵素。

在另一實施方案中， R_2 為H或(C₁-C₂)烷基。在另一實施方案中， R_2 為H。

【0095】在上述式的一些實施方案中， R_3 為H或(C₁-C₃)烷基。在另一實施方案中， R_3 為H、甲基、或乙基。在另一實施方案中， R_3 為H或甲基。在另一實施方案中， R_3 為H。在另一實施方案中， R_3 為甲基。

【0096】在上述式的一些實施方案中， R_4 為H或(C₁-C₃)烷基。在另一實施方案中， R_4 為H、甲基、或乙基。在另一實施方案中， R_4 為H或甲基。在另一實施方案中， R_4 為H。在另一實施方案中， R_4 為甲基。

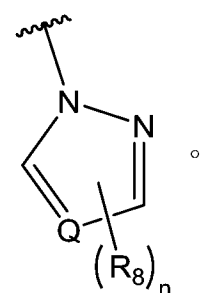
【0097】在上述式的一些實施方案中， R_5 為H或(C₁-C₃)烷基。在另一實施方案中， R_5 為H、甲基、或乙基。在另一實施方案中， R_5 為H或甲基。在另一實施方案中， R_5 為H。在另一實施方案中， R_5 為甲基。

【0098】在上述式的一些實施方案中，各 R_6 每次出現時獨立為(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)鹵烷基、(C₁-C₃)鹵烷氧基、或鹵素。在另一實施方案中，各 R_6 每次出現時獨立為(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)鹵烷基、或鹵素。在另一實施方案中，各 R_6 每次出現時獨立為(C₁-C₃)烷基或鹵素。在另一實施方案中，各 R_6 每次出現時獨立為甲基、乙基、F、或Cl。在另一實施方案中，各 R_6 每次出現時獨立為F或Cl。

【0099】在上述式的一些實施方案中，各 R_7 每次出現時獨立為(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)鹵烷基、

(C₁-C₃)鹵烷氧基、或鹵素。在另一實施方案中，各R₇每次出現時獨立為(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)鹵烷基、或鹵素。在另一實施方案中，各R₇每次出現時獨立為(C₁-C₃)烷基或鹵素。在另一實施方案中，各R₇每次出現時獨立為甲基、乙基、F、或Cl。在另一實施方案中，各R₇每次出現時獨立為F或Cl。

【0100】在上述式的一些實施方案中，A為

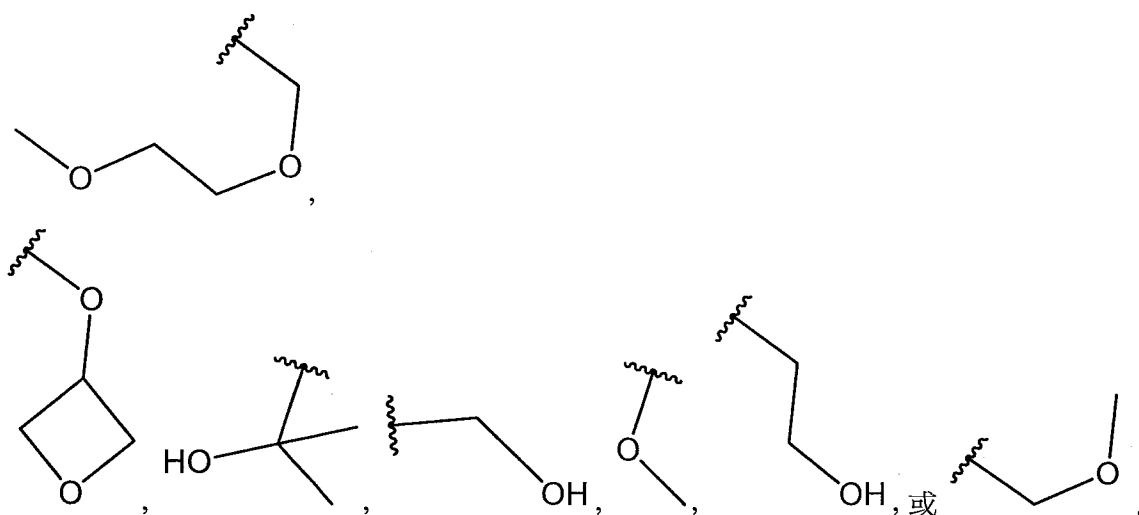


【0101】在上述式的一些實施方案中，Q為C。在另一實施方案中，Q為N。

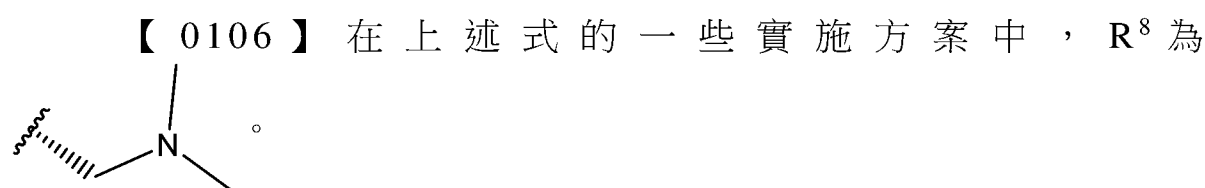
【0102】在上述式的一些實施方案中，R₈，每次出現時，為H、鹵素、氰基、(C₀-C₆)烷基-OR^a、(C₀-C₆)烷基-NR^aR^b、(C₀-C₆)烷基-C(O)R^a、(C₀-C₆)烷基-P(O)R^aR^b、(C₀-C₆)烷基-S(O)_pR^a、NR^eC(O)R^a、NR^eS(O)₂R^a、或R^w，以及R^w為(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₃-C₈)環烷基、3-至8-員雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基、或5-至10-員雜芳基，其之各者視需要經一或多個R^{s2}取代。

【0103】在上述式的一些實施方案中，R⁸為(C₀-C₆)烷基-OR^a。

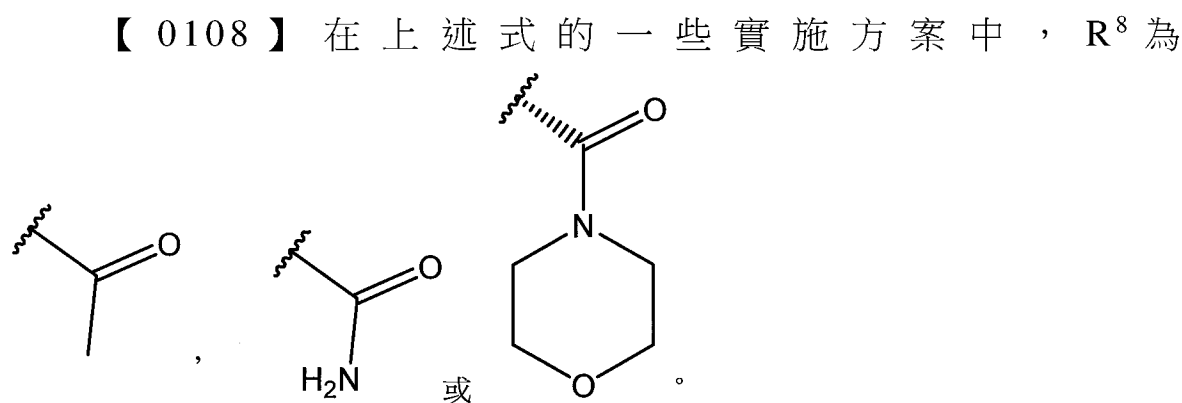
【0104】在上述式的一些實施方案中，R⁸為



【0105】在上述式的一些實施方案中， R^8 為 (C_0-C_6) 烷基- NR^aR^b 。

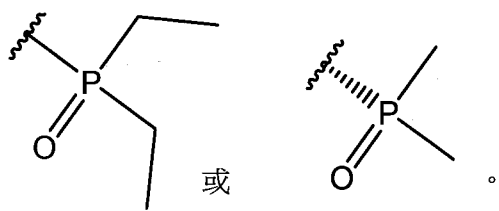


【0107】在上述式的一些實施方案中， R^8 為 (C_0-C_6) 烷基- $C(O)R^a$ 。

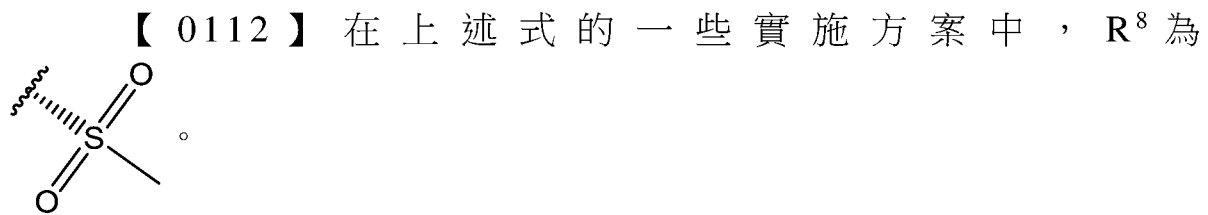


【0109】在上述式的一些實施方案中， R^8 為 (C_0-C_6) 烷基- $P(O)R^aR^b$ 。

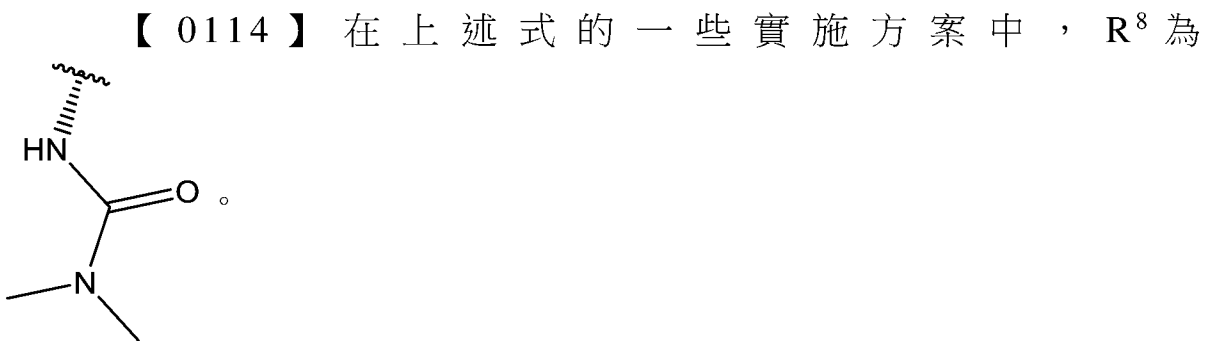
【0110】在上述式的一些實施方案中， R^8 為



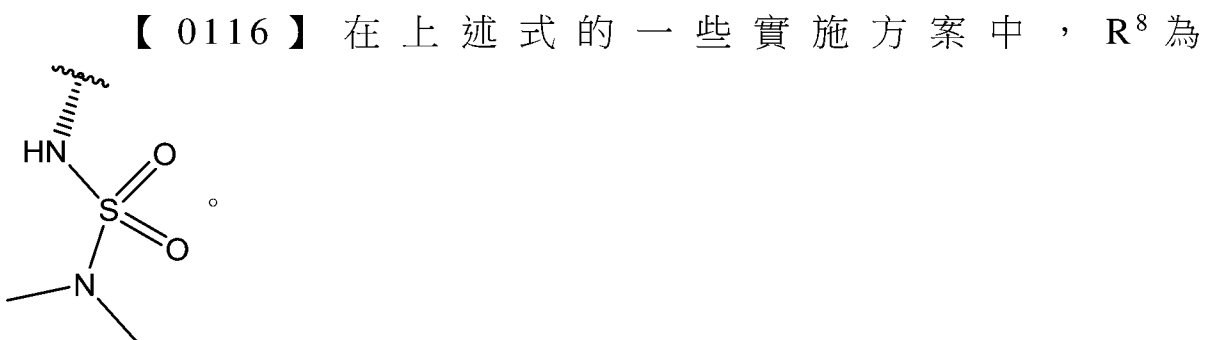
【0111】在上述式的一些實施方案中， R^8 為 (C_0-C_6) 烷基- $S(O)_pR^a$ 。



【0113】在上述式的一些實施方案中， R^8 為 $NR^eC(O)R^a$ 。



【0115】在上述式的一些實施方案中， R^8 為 $NR^eS(O)_2R^a$ 。



【0117】在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之 (C_1-C_6) 烷基。在上述式的一些實施

方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之 (C_1-C_3) 烷基。在上述式的一些實施方案中， R^W 為甲基。

【0118】在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之 (C_1-C_6) 鹵烷基。在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之 (C_1-C_3) 鹵烷基。

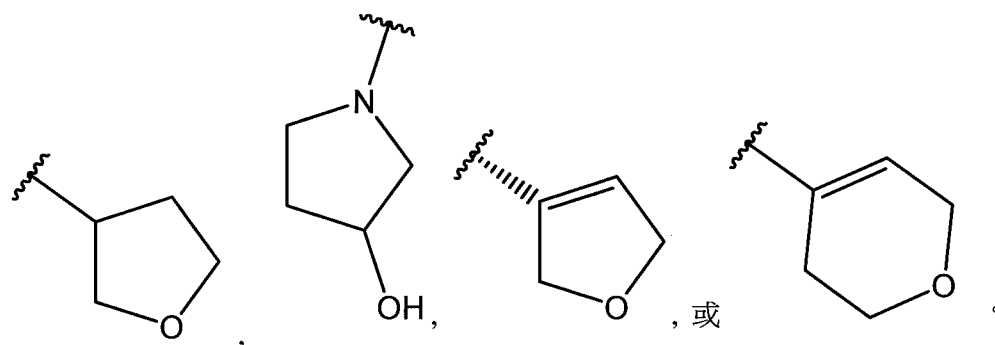
【0119】在上述式的一些實施方案中， R^W 為三氟甲基或二氟甲基。

【0120】在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之 (C_3-C_8) 環烷基。在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之 (C_4-C_6) 環烷基。

【0121】在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之3-至8-員雜環烷基。在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之4-至6-員雜環烷基。

【0122】在上述式的一些實施方案中， R^W 為四氫呋喃基、吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫哌喃基、二氫哌喃基或嗎啉基。

【0123】在上述式的一些實施方案中， R^W 為

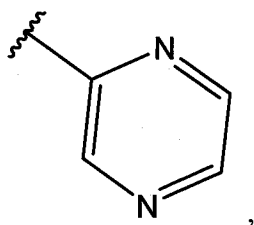


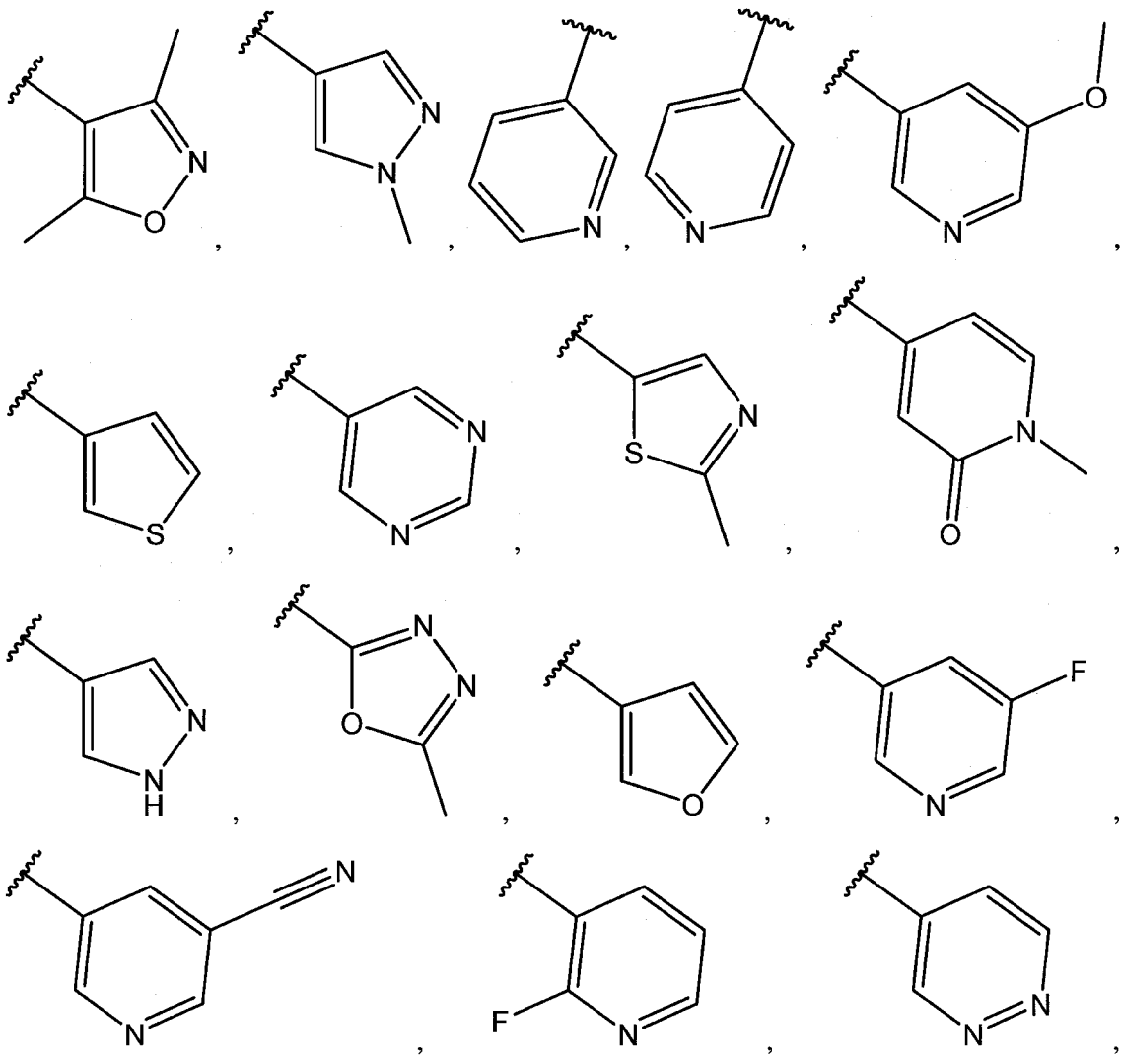
【0124】在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之(C_6-C_{10})芳基。

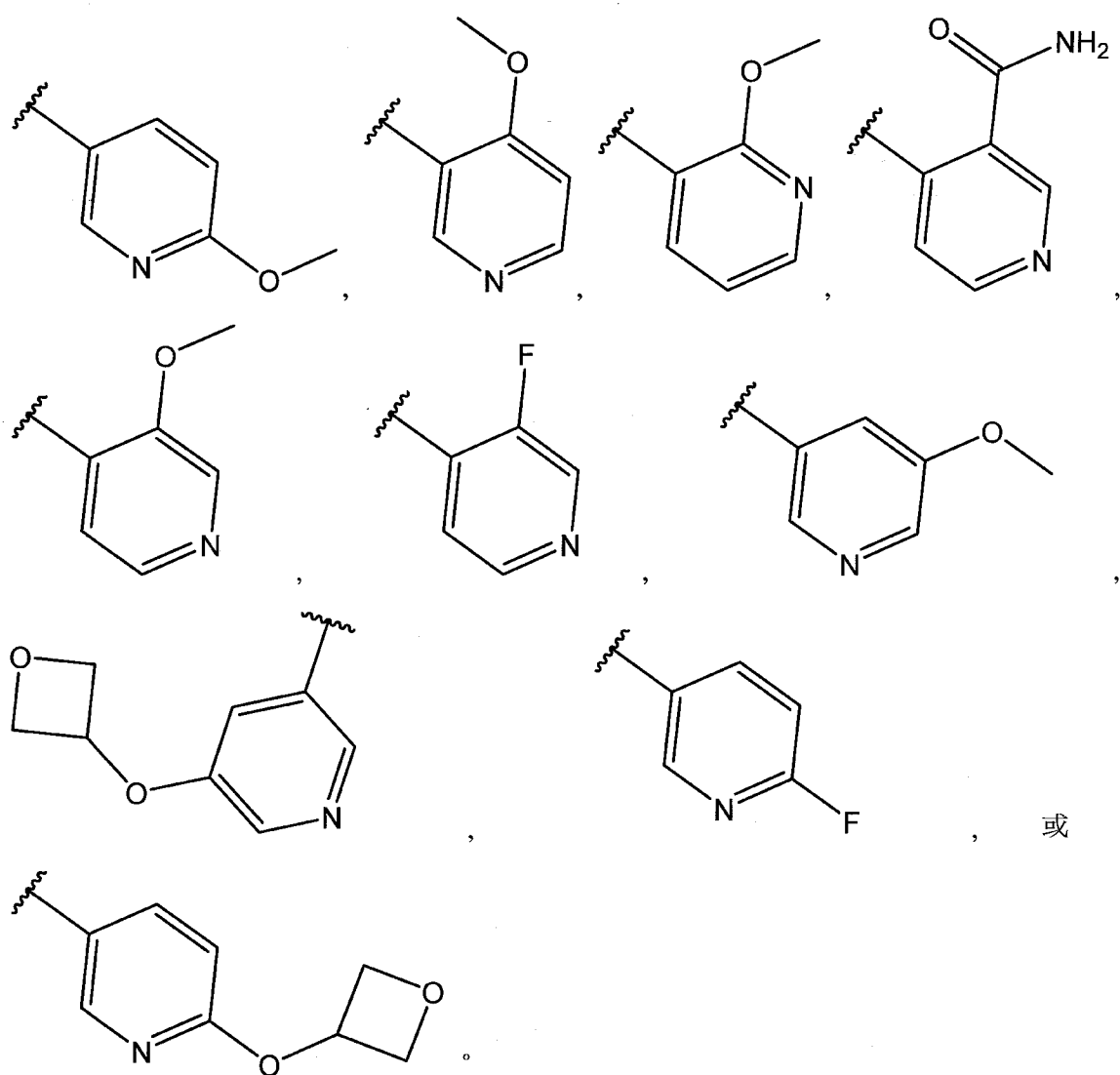
【0125】在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之5-至10-員雜芳基。在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之5-員雜芳基。在上述式的一些實施方案中， R^W 為視需要經一或多個 R^{S2} 取代之6-員雜芳基。

【0126】在上述式的一些實施方案中， R^W 為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、噻吩基、呋喃基、噁二唑基、吡唑基、吡咯基、吡啶酮基(pyridinonyl)、噻唑基、咪唑基、噁唑基或異噁唑基。

【0127】在上述式的一些實施方案中， R^W 為







【0128】在上述式的一些實施方案中， R_9 ，每次出現時，為H、鹵素、氰基、 (C_0-C_6) 烷基- OR^a 、 (C_0-C_6) 烷基- NR^aR^b 、 (C_0-C_6) 烷基- $C(O)R^a$ 、 (C_0-C_6) 烷基- $P(O)R^aR^b$ 、 (C_0-C_6) 烷基- $S(O)_pR^a$ 、 $NR^eC(O)R^a$ 、 $NR^eS(O)_2R^a$ 、或 R^W ，以及 R^W 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、3-至8-員雜環烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基、或5-至10-員雜芳基，其之各者視需要經一或多個 R^{S2} 取代。

【0129】在上述式的一些實施方案中， R_9 為 R^W ，以及 R^W 為 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 鹵烷基、 (C_3-C_8) 環烷基、3-

至 8-員雜環烷基、(C₆-C₁₀)芳基、或 5-至 10-員雜芳基，其之各者視需要經一或多個 R^{S2}取代。

【0130】在上述式的一些實施方案中，Q 為 N 且 R₈ 為 H、鹵素、氰基、(C₀-C₆)烷基-OR^a、(C₀-C₆)烷基-NR^aR^b、(C₀-C₆)烷基-C(O)R^a、(C₀-C₆)烷基-P(O)R^aR^b、(C₀-C₆)烷基-S(O)_pR^a、NR^eC(O)R^a、NR^eS(O)₂R^a、或 R^w。

【0131】在上述式的一些實施方案中，Q 為 C，R₈ 為 H、鹵素、氰基、(C₀-C₆)烷基-OR^a、(C₀-C₆)烷基-NR^aR^b、(C₀-C₆)烷基-C(O)R^a、(C₀-C₆)烷基-P(O)R^aR^b、(C₀-C₆)烷基-S(O)_pR^a、NR^eC(O)R^a、NR^eS(O)₂R^a、或 R^w，且 R₉ 為 H、鹵素、氰基、(C₀-C₆)烷基-OR^a、(C₀-C₆)烷基-NR^aR^b、(C₀-C₆)烷基-C(O)R^a、(C₀-C₆)烷基-P(O)R^aR^b、(C₀-C₆)烷基-S(O)_pR^a、NR^eC(O)R^a、NR^eS(O)₂R^a、或 R^w。

【0132】在上述式的一些實施方案中，R₈及 R₉，與它們所附接的原子一起，形成視需要包含一或多個選自 N、O、及 S 之雜原子且視需要經一或多個 R^{S1}取代之 5-至 7-員環。在另一實施方案中，R₈及 R₉，與它們所附接的原子一起，形成視需要包含一或多個選自 N、O、及 S 之雜原子且視需要經一或多個 R^{S1}取代之 6-員環。在另一實施方案中，R₈及 R₉，與它們所附接的原子一起，形成視需要包含一或多個選自 N、O、及 S 之雜原子且視需要經一或多個 R^{S1}取代之 7-員環。

【0133】在上述式的一些實施方案中，R^{S1}，每次出現時，為 H、鹵素、氰基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、

(C₀-C₃) 烷基 -OR^c、(C₀-C₃) 烷基 -NR^cR^d、C(O)OR^c、或 C(O)NR^cR^d。

【0134】在上述式的一些實施方案中，R^{S2}，每次出現時，為H、鹵素、氰基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)鹵烷基、(C₀-C₃)烷基 -OR^c、(C₀-C₃)烷基 -NR^cR^d、C(O)OR^c、或 C(O)NR^cR^d。

【0135】在上述式的一些實施方案中，R^a為Rⁱ、(C₃-C₈)環烷基、3-至8-員雜環烷基、(C₀-C₃)烷基 -OR^g、或(C₀-C₃)烷基 -NR^gNR^h。

【0136】在上述式的一些實施方案中，R^b為Rⁱ、(C₃-C₈)環烷基、3-至8-員雜環烷基、(C₀-C₃)烷基 -OR^g、或(C₀-C₃)烷基 -NR^gNR^h。

【0137】在上述式的一些實施方案中，R^c為Rⁱ、(C₃-C₈)環烷基、3-至8-員雜環烷基、(C₀-C₃)烷基 -OR^g、或(C₀-C₃)烷基 -NR^gNR^h。

【0138】在上述式的一些實施方案中，R^d為Rⁱ、(C₃-C₈)環烷基、3-至8-員雜環烷基、(C₀-C₃)烷基 -OR^g、或(C₀-C₃)烷基 -NR^gNR^h。

【0139】在上述式的一些實施方案中，R^a及R^b與它們所附接的原子一起形成視需要包含一或多個選自N、O、及S之雜原子之5-至7-員環。在上述式的一些實施方案中，R^a及R^b與它們所附接的原子一起形成視需要包含一或多個選自N、O、及S之雜原子之5-員環。在上述式的一些實施方案中，R^a及R^b與它們所附接的原子一起形成視需要

包含一或多個選自 N、O、及 S 之雜原子之 6-員環

【0140】在上述式的一些實施方案中， R^c 及 R^d 與它們所附接的原子一起形成視需要包含一或多個選自 N、O、及 S 之雜原子之 5-至 7-員環。在上述式的一些實施方案中， R^c 及 R^d 與它們所附接的原子一起形成視需要包含一或多個選自 N、O、及 S 之雜原子之 5-員環。在上述式的一些實施方案中， R^c 及 R^d 與它們所附接的原子一起形成視需要包含一或多個選自 N、O、及 S 之雜原子之 6-員環。

【0141】在上述式的一些實施方案中， R^e 為 H、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)鹵烷基。

【0142】在上述式的一些實施方案中， R^g 為 H、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)鹵烷基。

【0143】在上述式的一些實施方案中， R^h 為 H、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)鹵烷基。

【0144】在上述式的一些實施方案中， R^i 為 H、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)鹵烷基。

【0145】在上述式的一些實施方案中， R^j 為 H、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₆)鹵烷基。

【0146】在上述式的一些實施方案中， n 為 0。在另一實施方案中， n 為 1。在另一實施方案中， n 為 2。在另一實施方案中， n 為 0、1、或 2。在另一實施方案中， n 為 1、2、或 3。在另一實施方案中， n 為 0 或 1。在另一實施方案中， n 為 1 或 2。

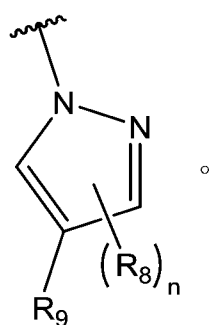
【0147】在上述式的一些實施方案中， p 為 0。在另一

實施方案中， p 為1。在另一實施方案中， p 為2。在另一實施方案中， p 為0或1。在另一實施方案中， p 為1或2。

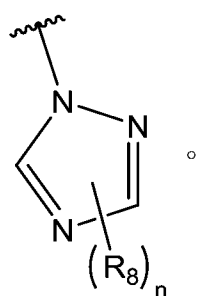
【0148】在上述式的一些實施方案中， X 為H、F、或甲基。在另一實施方案中， X 為H。在另一實施方案中， X 為F。

【0149】在上述式的一些實施方案中， X_1 為H。在另一實施方案中， X_1 為H且 X 為H或F。在另一實施方案中， X_1 為H且 X 為H。在另一實施方案中， X_1 為H且 X 為F。

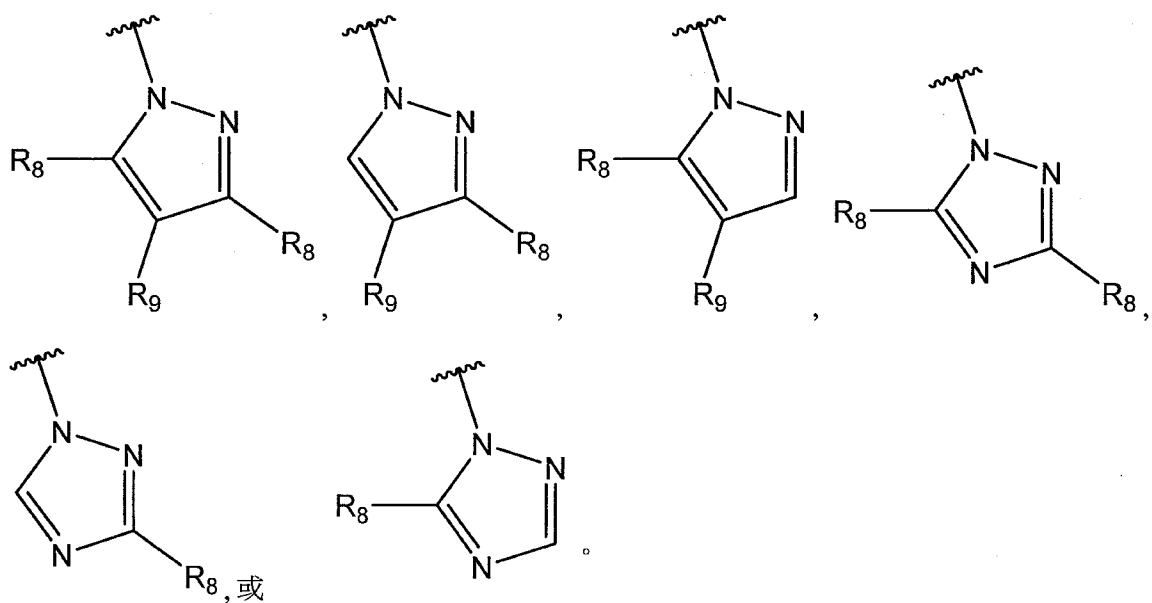
【0150】在上述式的一些實施方案中， A 為



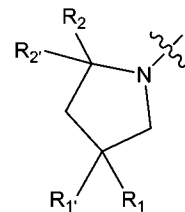
【0151】在上述式的一些實施方案中， A 為



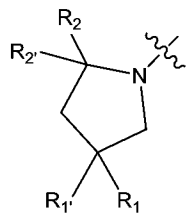
【0152】在上述式的一些實施方案中， A 為



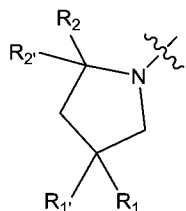
【0153】在另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，且Y為H、 (C_1-C_3) 烷基或CN。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，Y為H、 (C_1-C_3) 烷基或CN，且L為



另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，Y為H、 (C_1-C_3) 烷基或CN，L為



，且 R_2' 為H。在另一實施方案中， X_1



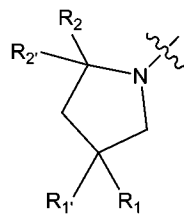
為H，X為H或F，Y為H、 (C_1-C_3) 烷基或CN，L為

， R_2' 為H，且 R_2 為視需要經一至三個 R_7 取代之苯

基或吡啶基。

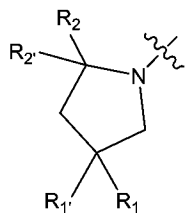
【0154】在另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，Y

為 H、(C₁-C₃)烷基或 CN，L 為



，R_{2'}為 H，且 R₂為

視需要經一至三個 R₇取代之苯基。在另一實施方案中，X₁為 H，X 為 H 或 F，Y 為 H、(C₁-C₃)烷基或 CN，L 為

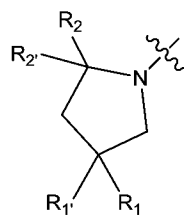


，R_{2'}為 H，且 R₂為視需要經一至三個 R₇取代之吡

啶基。

【0155】在另一實施方案中，X₁為 H，X 為 H 或 F，Y

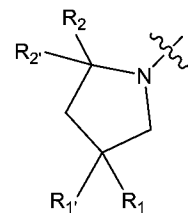
為 H、(C₁-C₃)烷基或 CN，L 為



，R_{2'}為 H，且 R₂為

經一至三個 R₇取代之苯基。在另一實施方案中，X₁為 H，

X 為 H 或 F，Y 為 H、(C₁-C₃)烷基或 CN，L 為

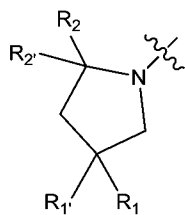


，R_{2'}

為 H，且 R₂為經一至三個 R₇取代之苯基。

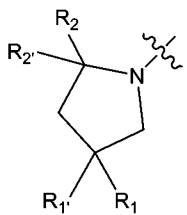
【0156】在另一實施方案中，X₁為 H，X 為 H 或 F，且 Y 為 H。在另一實施方案中，X₁為 H，X 為 H 或 F，Y 為 H，

且 L 為

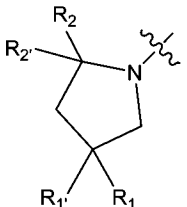


。在另一實施方案中，X₁為 H，X 為 H 或 F，

且 Y 為 H。在另一實施方案中，X₁為 H，X 為 H 或 F，Y 為

H, L 為  , 且 R_{2'} 為 H。在另一實施方案中, X₁ 為

H, X 為 H 或 F, 且 Y 為 H。在另一實施方案中, X₁ 為 H, X

為 H 或 F, Y 為 H, L 為  , R_{2'} 為 H, 且 R₂ 為視需要經

一至三個 R₇ 取代之苯基或吡啶基。

【0157】在另一實施方案中, X₁ 為 H, X 為 H 或 F, Y

為 H, L 為  , R_{2'} 為 H, 且 R₂ 為視需要經一至三個 R₇

取代之苯基。在另一實施方案中, X₁ 為 H, X 為 H 或 F, Y

為 H, L 為  , R_{2'} 為 H, 且 R₂ 為視需要經一至三個 R₇

取代之吡啶基。

【0158】在另一實施方案中, X₁ 為 H, X 為 H 或 F, Y

為 H, L 為  , R_{2'} 為 H, 且 R₂ 為經一至三個 R₇ 取代之

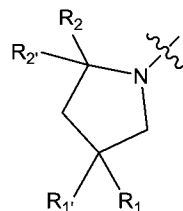
苯基。在另一實施方案中, X₁ 為 H, X 為 H 或 F, Y 為 H, L

為  , R_{2'} 為 H, 且 R₂ 為經一至三個 R₇ 取代之吡啶

基。

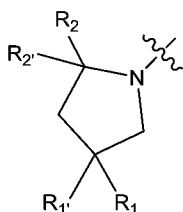
【0159】在另一實施方案中， X_1 為H，X為H，且Y為H、 (C_1-C_3) 烷基或CN。在另一實施方案中， X_1 為H，X為

H，Y為H、 (C_1-C_3) 烷基或CN，且L為



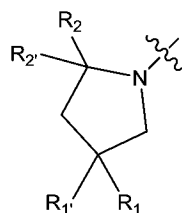
在另一實施方案中， X_1 為H，X為H，Y為H、 (C_1-C_3) 烷基或CN，L

為



，且 $R_{2'}$ 為H。在另一實施方案中， X_1 為H，X為

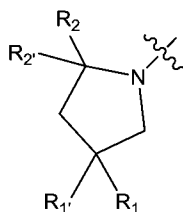
H，Y為H、 (C_1-C_3) 烷基或CN，L為



， $R_{2'}$ 為H，且

R_2 為視需要經一至三個 R_7 取代之苯基或吡啶基。

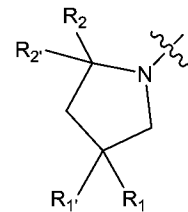
【0160】在另一實施方案中， X_1 為H，X為H，Y為H、 (C_1-C_3) 烷基或CN，L為



， $R_{2'}$ 為H，且 R_2 為視

需要經一至三個 R_7 取代之苯基。在另一實施方案中， X_1 為

H，X為H，Y為H、 (C_1-C_3) 烷基或CN，L為

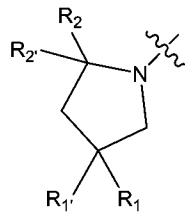


， $R_{2'}$

為H，且 R_2 為視需要經一至三個 R_7 取代之吡啶基。

【0161】在另一實施方案中， X_1 為H，X為H，Y為

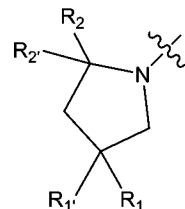
H、(C₁-C₃)烷基或CN，L為



，R_{2'}為H，且R₂為經

一至三個R₇取代之苯基。在另一實施方案中，X₁為H，X

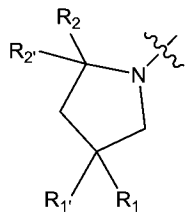
為H，Y為H、(C₁-C₃)烷基或CN，L為



，R_{2'}為H，

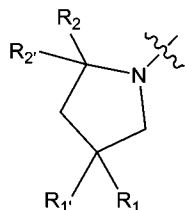
且R₂為經一至三個R₇取代之吡啶基。

【0162】在另一實施方案中，X₁為H，X為H，且Y為H。在另一實施方案中，X₁為H，X為H，Y為H，且L為



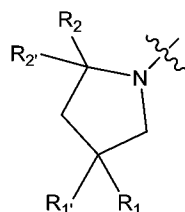
。在另一實施方案中，X₁為H，X為H，Y為H，L

為



，且R_{2'}為H。在另一實施方案中，X₁為H，X為

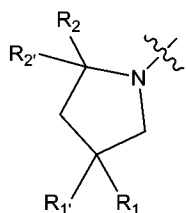
H，Y為H，L為



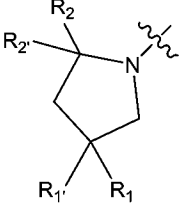
R_{2'}為H，且R₂為視需要經一至三

個R₇取代之苯基或吡啶基。

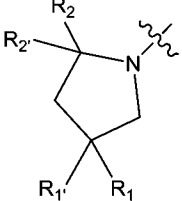
【0163】在另一實施方案中，X₁為H，X為H，Y為H，L為

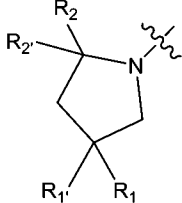


且R_{2'}為H。在另一實施方案中，X₁為H，

X 為 H，Y 為 H，L 為  R₂' 為 H，且 R₂ 為視需要經一至

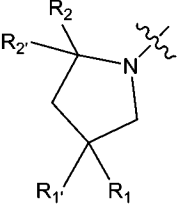
三個 R₇ 取代之苯基。在另一實施方案中，X₁ 為 H，X 為 H，

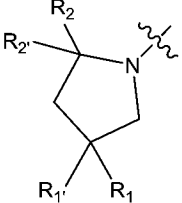
Y 為 H，L 為  且 R₂' 為 H。在另一實施方案中，X₁ 為

H，X 為 H，Y 為 H，L 為  R₂' 為 H，且 R₂ 為視需要經

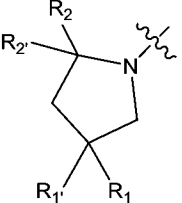
一至三個 R₇ 取代之吡啶基。

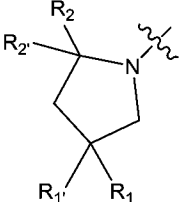
【0164】在另一實施方案中，X₁ 為 H，X 為 H，Y 為

H，L 為  且 R₂' 為 H。在另一實施方案中，X₁ 為 H，

X 為 H，Y 為 H，L 為  R₂' 為 H，且 R₂ 為經一至三個 R₇

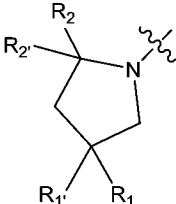
取代之苯基。在另一實施方案中，X₁ 為 H，X 為 H，Y 為

H，L 為  且 R₂' 為 H。在另一實施方案中，X₁ 為 H，

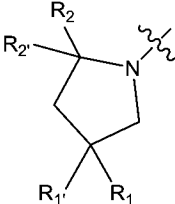
X 為 H，Y 為 H，L 為  R₂' 為 H，且 R₂ 為經一至三個 R₇

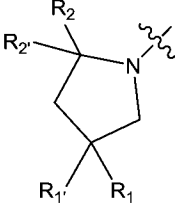
取代之吡啶基。

【0165】在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，且Y為H、(C₁-C₃)烷基或CN。在另一實施方案中， X_1 為H，X為

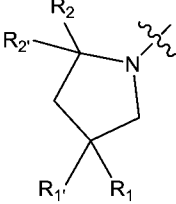
F，Y為H、(C₁-C₃)烷基或CN，且L為 。在另一實

施方案中， X_1 為H，X為F，Y為H、(C₁-C₃)烷基或CN，L

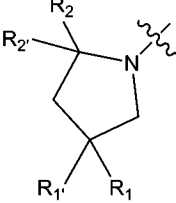
為 ，且R_{2'}為H。

【0166】在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，Y為H、(C₁-C₃)烷基或CN，L為 ，R_{2'}為H，且R₂為視

需要經一至三個R₇取代之苯基或吡啶基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，Y為H、(C₁-C₃)烷基或CN，L為

，R_{2'}為H，且R₂為視需要經一至三個R₇取代之苯

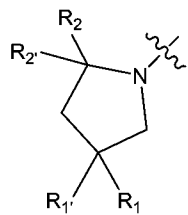
基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，Y為H、(C₁-C₃)

烷基或CN，L為 ，R_{2'}為H，且R₂為視需要經一至

三個R₇取代之吡啶基。

【0167】在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，Y為

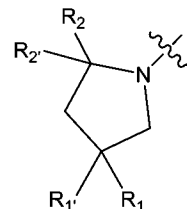
H、(C₁-C₃)烷基或CN，L為



，R₂'為H，且R₂為經

一至三個R₇取代之苯基。在另一實施方案中，X₁為H，X

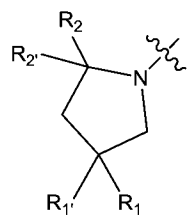
為F，Y為H、(C₁-C₃)烷基或CN，L為



，R₂'為H，

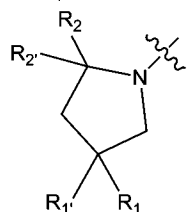
且R₂為經一至三個R₇取代之吡啶基。

【0168】在另一實施方案中，X₁為H，X為F，且Y為H。在另一實施方案中，X₁為H，X為F，Y為H，且L為



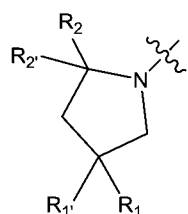
。在另一實施方案中，X₁為H，X為F，Y為H，且

L為



，且R₂'為H。在另一實施方案中，X₁為H，X

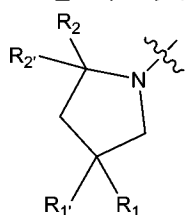
為F，Y為H，且L為



，R₂'為H，且R₂為視需要經一

至三個R₇取代之苯基或吡啶基。

【0169】在另一實施方案中，X₁為H，X為F，Y為H，且L為



，R₂'為H，且R₂為視需要經一至三個R₇

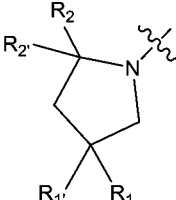
取代之苯基。在另一實施方案中，X₁為H，X為F，Y為

H，且L為 ，R_{2'}為H，且R₂為視需要經一至三個R₇

取代之吡啶基。在另一實施方案中，X₁為H，X為F，Y為

H，且L為 ，R_{2'}為H，且R₂為經一至三個R₇取代之

苯基。在另一實施方案中，X₁為H，X為F，Y為H，L為

，R_{2'}為H，且R₂為經一至三個R₇取代之吡啶基。

【0170】在另一實施方案中，X₁為H，X為H或F，Y為H，且L為視需要經一或多個R₆取代之-O(CR₃R₄)-苯基。在另一實施方案中，X₁為H，X為H或F，且Y為H。在另一實施方案中，X₁為H，X為H或F，Y為H，且L為視需要經一或多個R₆取代之-O(CR₃R₄)-吡啶基。在另一實施方案中，X₁為H，X為H或F，且Y為H。在另一實施方案中，X₁為H，X為H或F，Y為H，且L為-O(CR₃R₄)-苯基或-O(CR₃R₄)-吡啶基，其中該苯基及吡啶基視需要經一或多個R₆取代。

【0171】在另一實施方案中，X₁為H，X為H，Y為H，且L為視需要經一或多個R₆取代之-O(CR₃R₄)-苯基。在另一實施方案中，X₁為H，X為H，且Y為H。在另一實施方案中，X₁為H，X為H，Y為H，且L為視需要經一或多個R₆取代之-O(CR₃R₄)-吡啶基。在另一實施方案中，X₁為

H，X為H，且Y為H。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H，Y為H，且L為-O(CR₃R₄)-苯基或-O(CR₃R₄)-吡啶基，其中該苯基及吡啶基視需要經一或多個R₆取代。

【0172】在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，Y為H，且L為視需要經一或多個R₆取代之-O(CR₃R₄)-苯基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，Y為H，且L為視需要經一或多個R₆取代之-O(CR₃R₄)-吡啶基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，且Y為H。在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，Y為H，且L為-O(CR₃R₄)-苯基或-O(CR₃R₄)-吡啶基，其中該苯基及吡啶基視需要經一或多個R₆取代。

【0173】在另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，Y為H，且L為視需要經一或多個R₆取代之-NR₅-(CR₃R₄)-苯基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，且Y為H。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，Y為H，且L為視需要經一或多個R₆取代之-NR₅-(CR₃R₄)-吡啶基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，且Y為H。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，Y為H，且L為-NR₅-(CR₃R₄)-苯基或-O(CR₃R₄)-吡啶基，其中該苯基及吡啶基視需要經一或多個R₆取代。

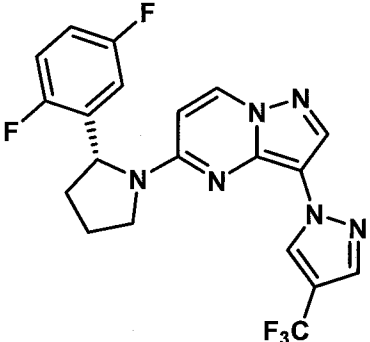
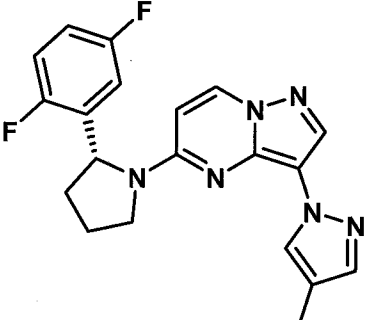
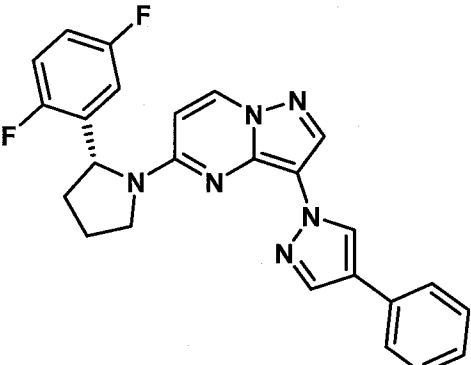
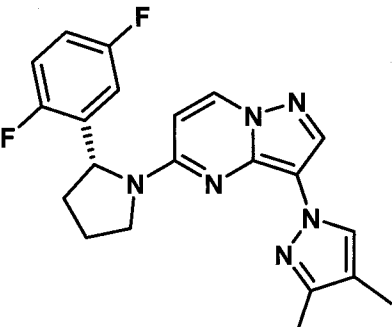
【0174】在另一實施方案中， X_1 為H，X為H，Y為H，且L為視需要經一或多個R₆取代之-NR₅-(CR₃R₄)-苯基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H，Y為H，且L為視需要經一或多個R₆取代之-NR₅-(CR₃R₄)-吡啶基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H，且Y為H。在另一實施方案

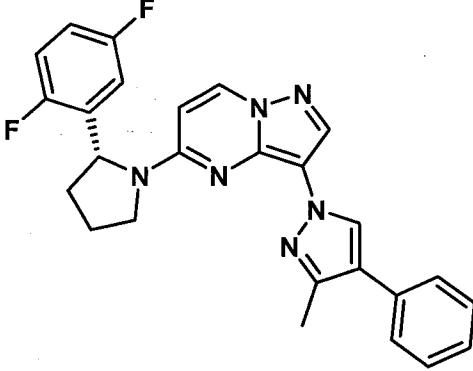
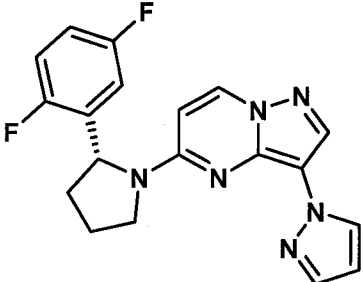
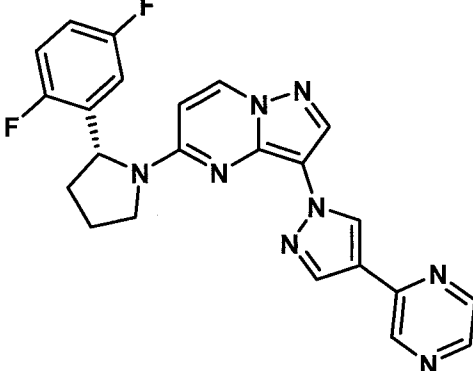
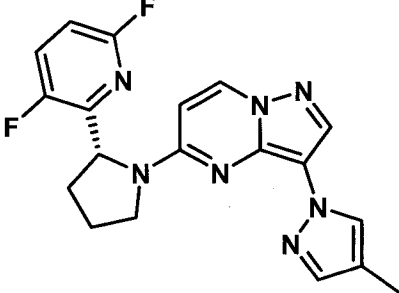
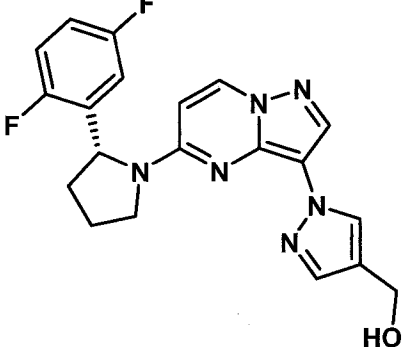
中， X_1 為H，X為H，Y為H，且L為 $-NR_5-(CR_3R_4)$ -苯基或 $-O(CR_3R_4)$ -吡啶基，其中該苯基及吡啶基視需要經一或多個 R_6 取代。

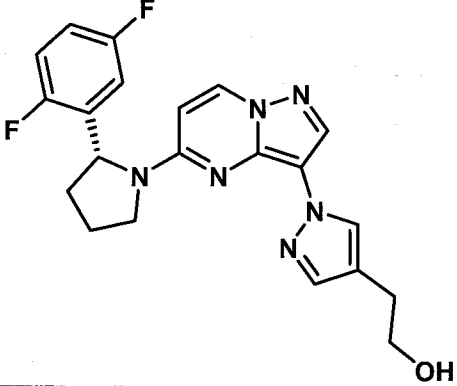
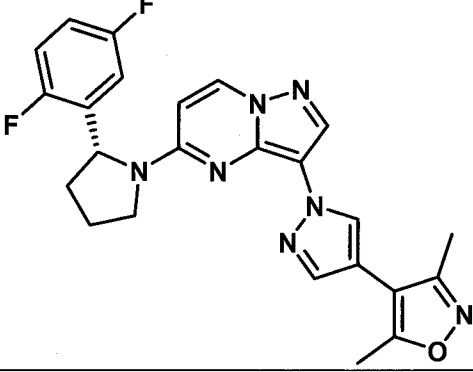
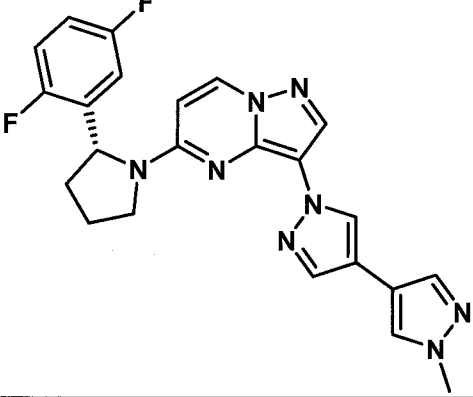
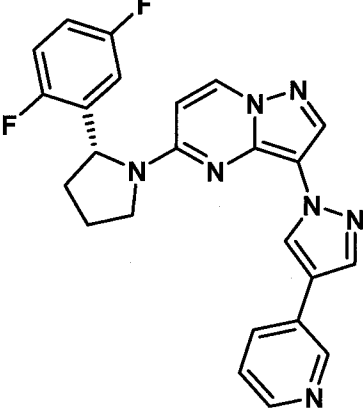
【0175】在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，Y為H，且L為視需要經一或多個 R_6 取代之 $-NR_5-(CR_3R_4)$ -苯基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，且Y為H。在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，Y為H，且L為視需要經一或多個 R_6 取代之 $-NR_5-(CR_3R_4)$ -吡啶基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，且Y為H。在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，Y為H，且L為 $-NR_5-(CR_3R_4)$ -苯基或 $-O(CR_3R_4)$ -吡啶基，其中該苯基及吡啶基視需要經一或多個 R_6 取代。

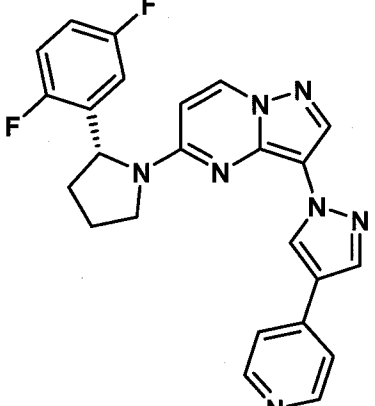
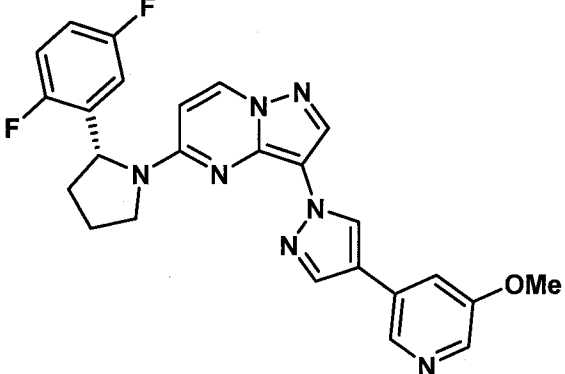
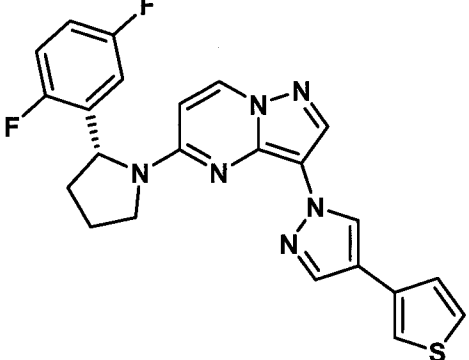
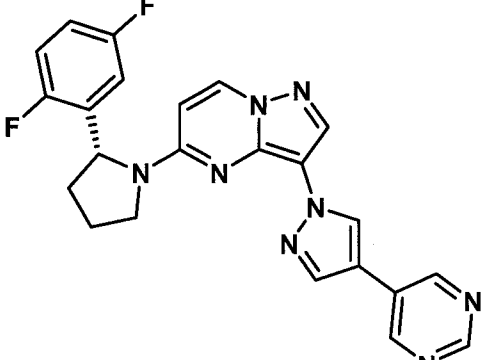
【0176】在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，且Y為 (C_1-C_3) 烷基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為F，且Y為CN。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H，且Y為 (C_1-C_3) 烷基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H，且Y為CN。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，且Y為 (C_1-C_3) 烷基。在另一實施方案中， X_1 為H，X為H或F，且Y為CN。

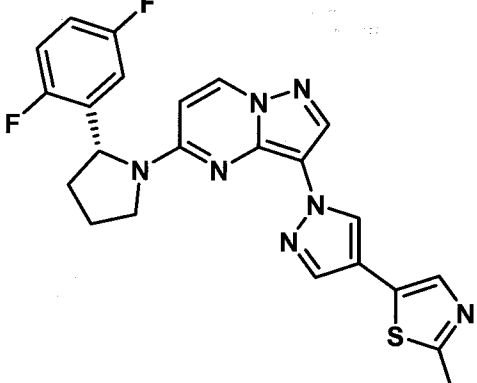
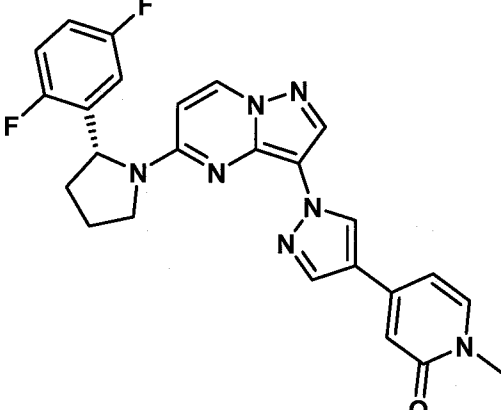
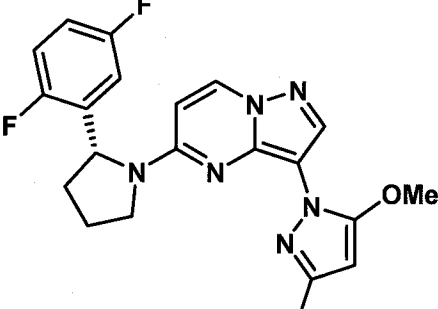
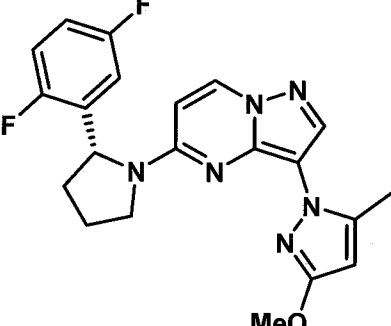
【0177】本案的非限制性例示說明性化合物包括：

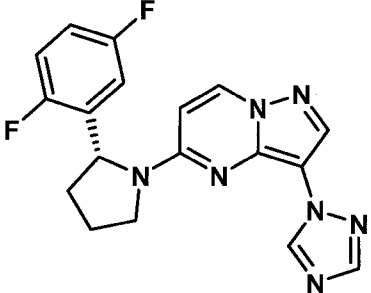
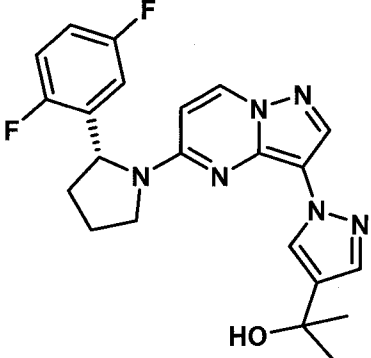
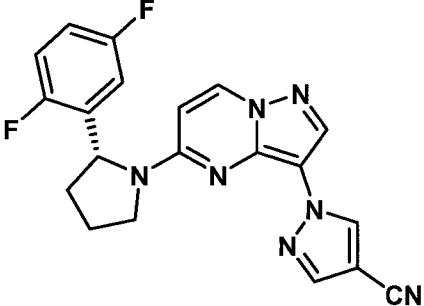
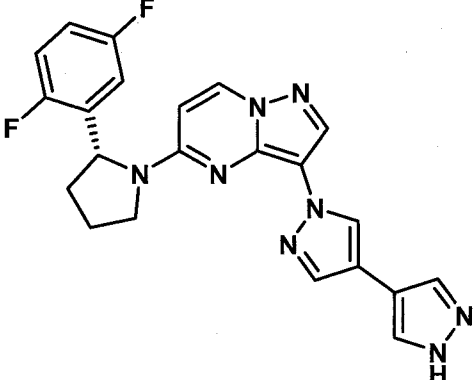
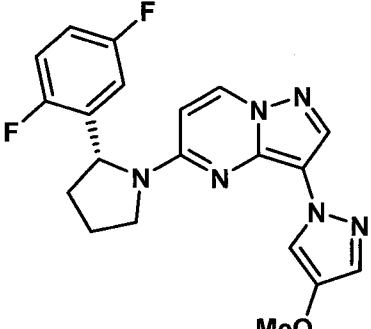
化合物編號	結構
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	

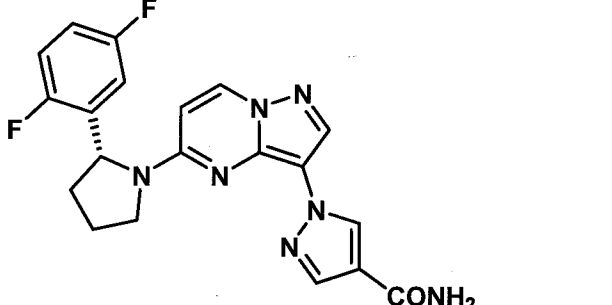
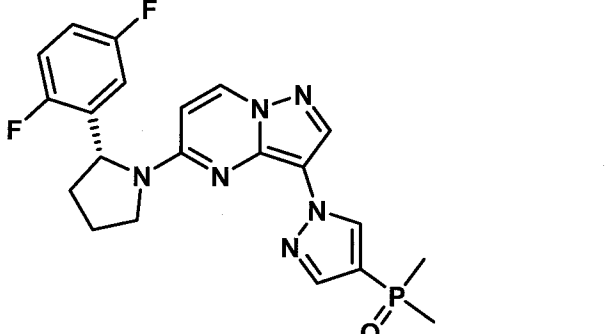
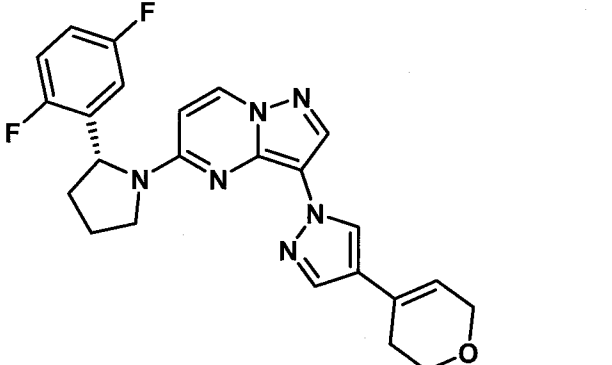
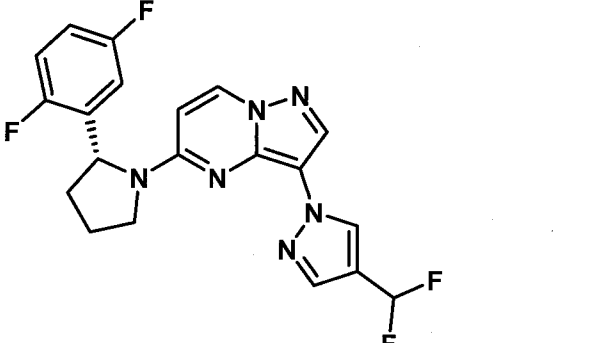
化合物編號	結構
I-151	
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	

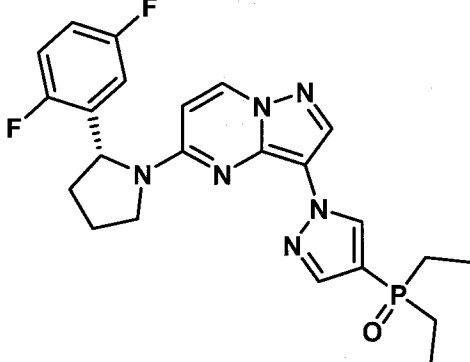
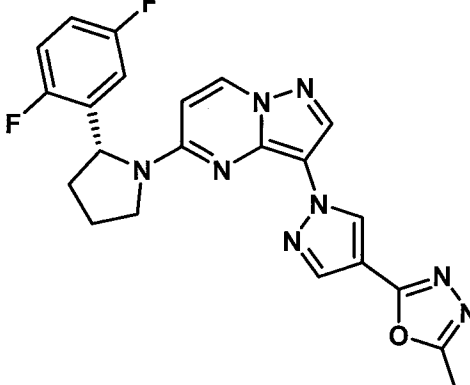
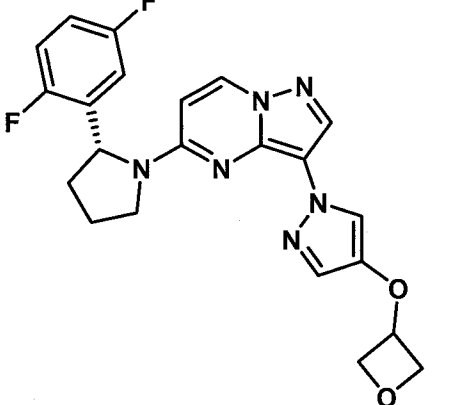
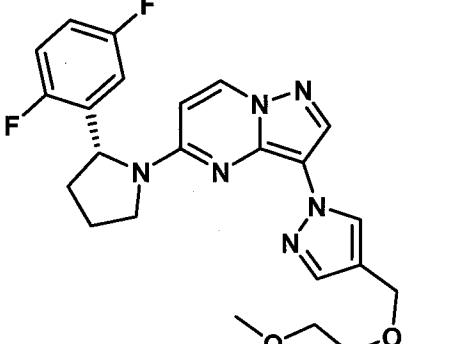
化合物編號	結構
I-156	
I-157	
I-158	
I-159	

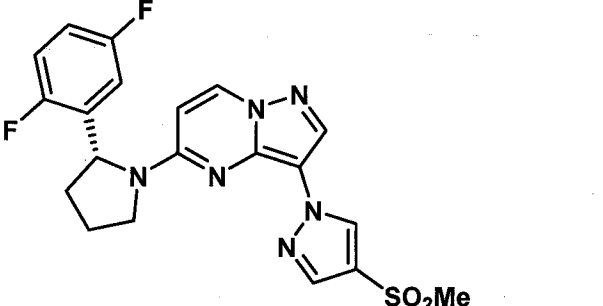
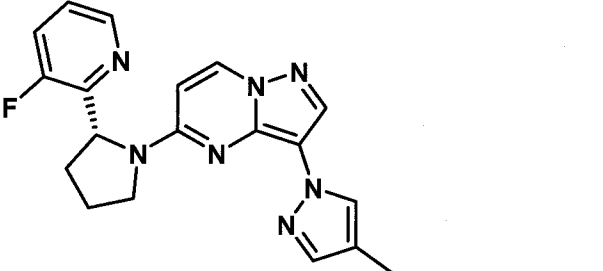
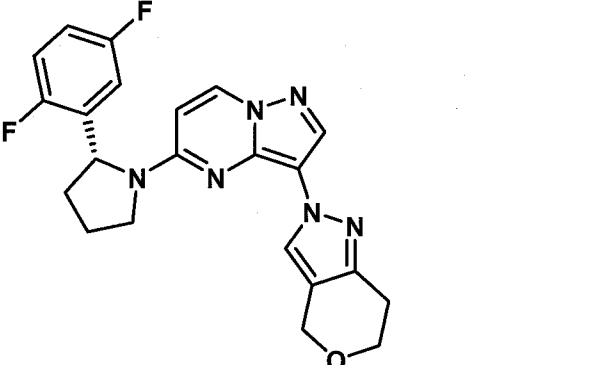
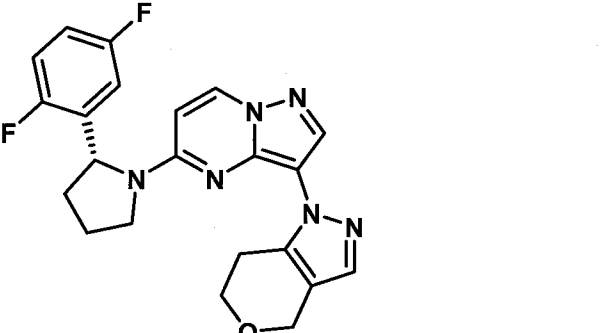
化合物編號	結構
I-160	
I-161	
I-162	
I-163	

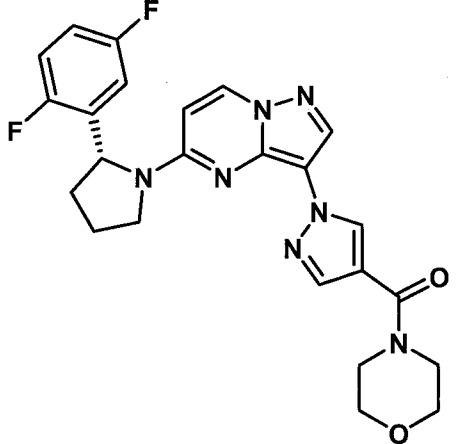
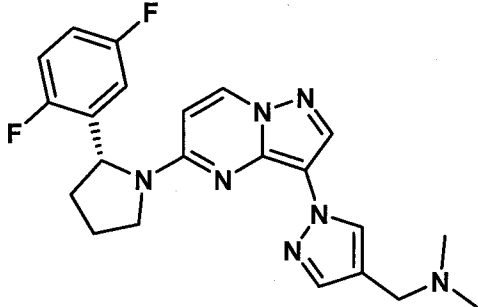
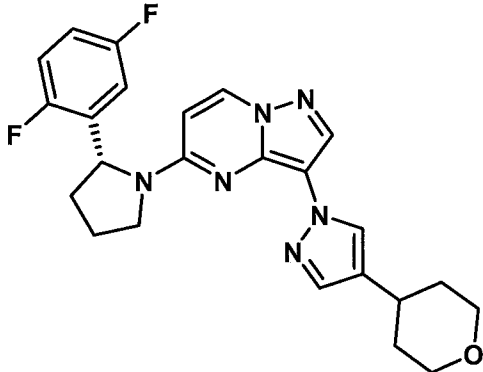
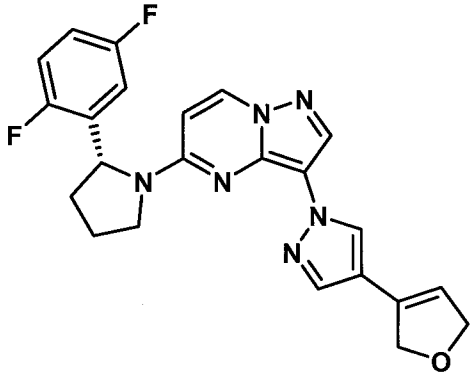
化合物編號	結構
I-164	
I-165	
I-166	
I-167	

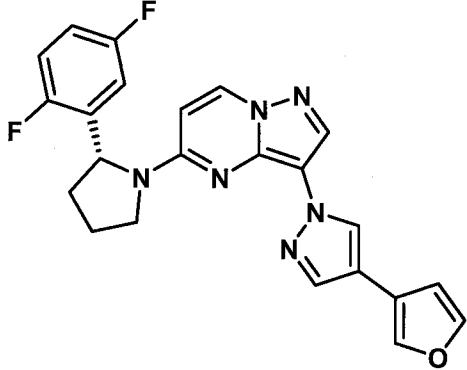
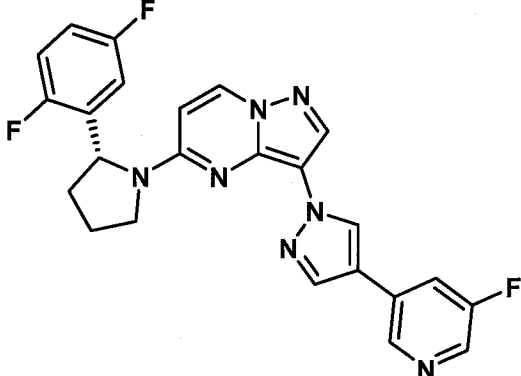
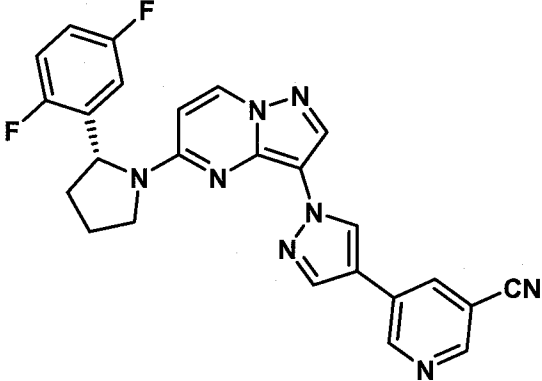
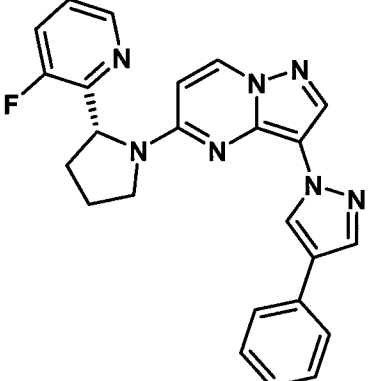
化合物 編號	結構
I-168	
I-169	
I-170	
I-171	
I-172	

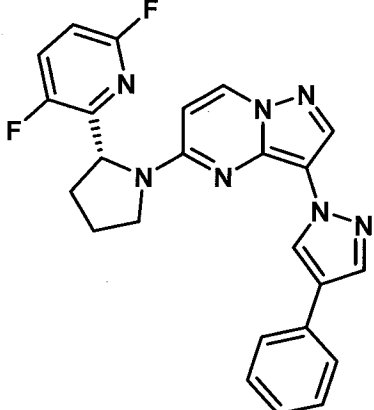
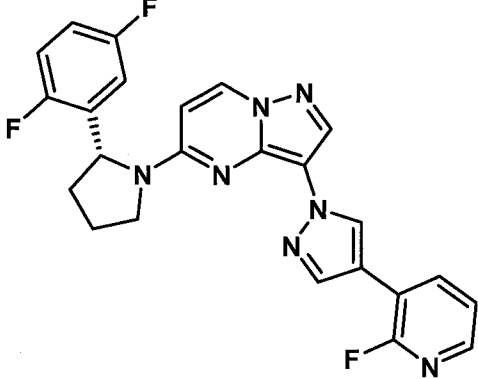
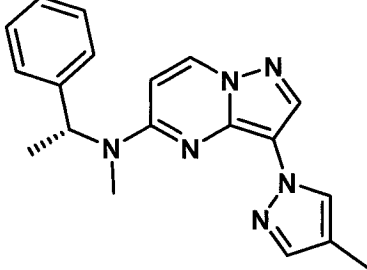
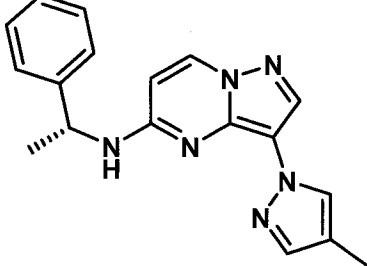
化合物編號	結構
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	

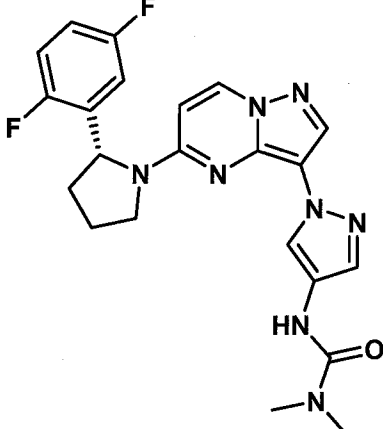
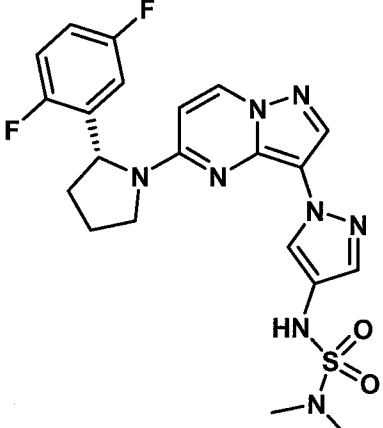
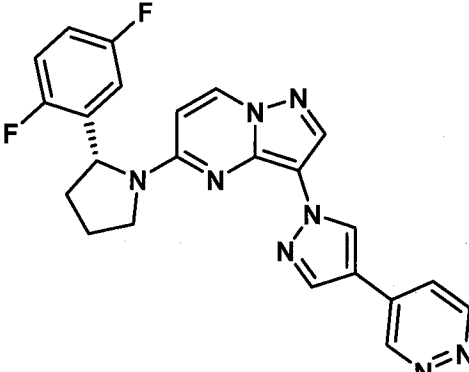
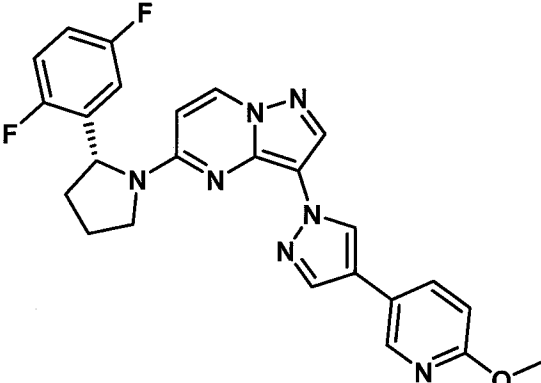
化合物編號	結構
I-177	 <chem>CCOP(=O)(CC)c1cn[nH]1-c2nc3c(ncn3)nc2N[C@@H]4CCCN4c5ccc(F)c(F)c5</chem>
I-178	 <chem>Cc1nnc(O1)-c2cn[nH]2-c3nc4c(ncn4)nc3N[C@@H]5CCCN5c6ccc(F)c(F)c6</chem>
I-179	 <chem>C1CCOC1-c2cn[nH]2-c3nc4c(ncn4)nc3N[C@@H]5CCCN5c6ccc(F)c(F)c6</chem>
I-180	 <chem>COCCOC-c2cn[nH]2-c3nc4c(ncn4)nc3N[C@@H]5CCCN5c6ccc(F)c(F)c6</chem>

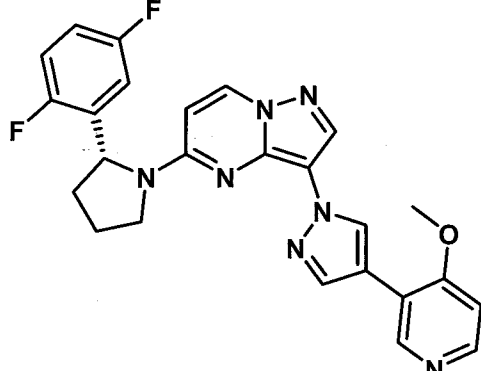
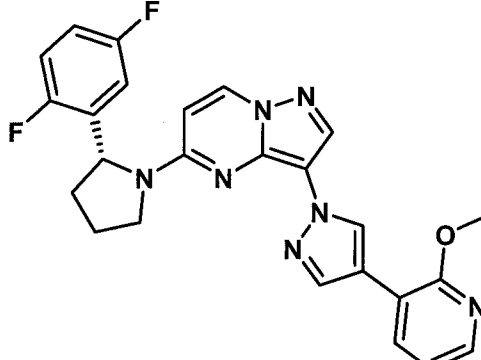
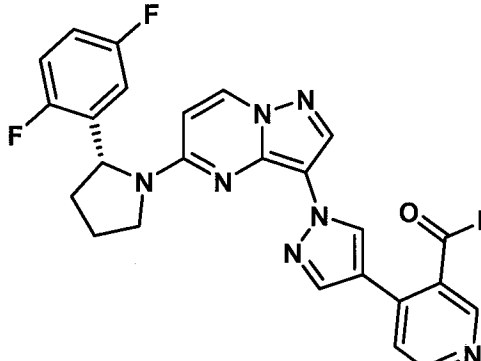
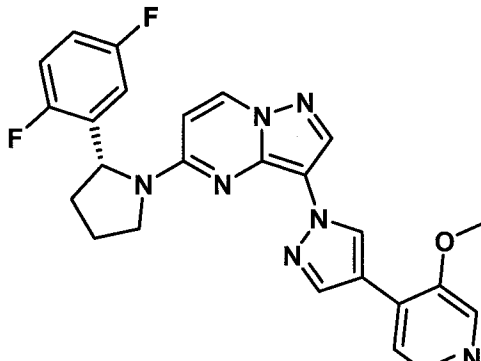
化合物編號	結構
I-181	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C(=N1)N=CN=C2N3C[C@H](C3)c4cc(F)c(F)cc4</chem>
I-182	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C(=N1)N=CN=C2N3C[C@H](C3)c4ccncc4F</chem>
I-183	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C(=N1)N=CN=C2N3C[C@H](C3)c4cc(F)c(F)cc4</chem>
I-184	 <chem>CN(C)C1=CN=C2C(=N1)N=CN=C2N3C[C@H](C3)c4cc(F)c(F)cc4</chem>

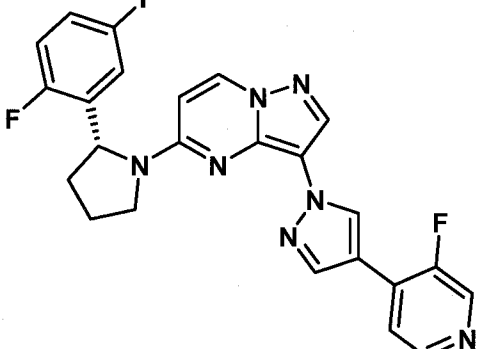
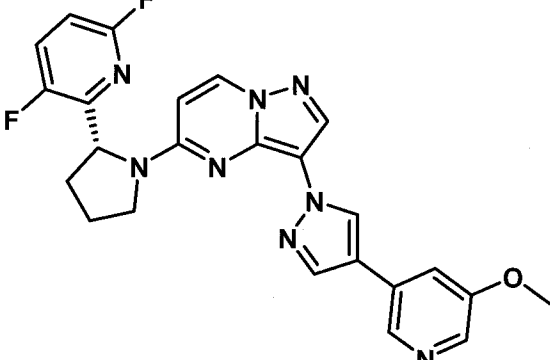
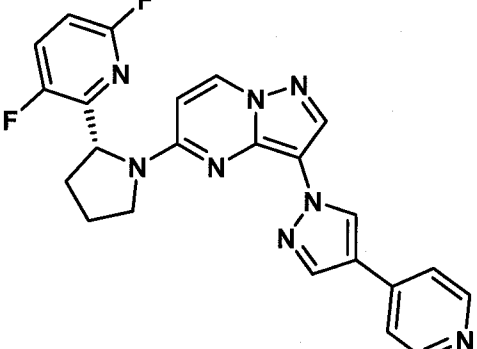
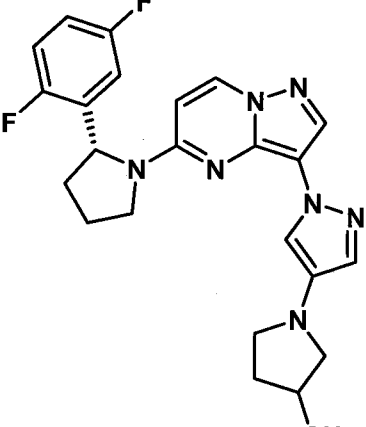
化合物 編號	結構
I-185	
I-186	
I-187	
I-188	

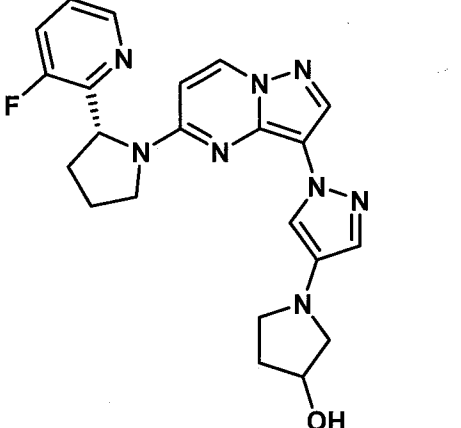
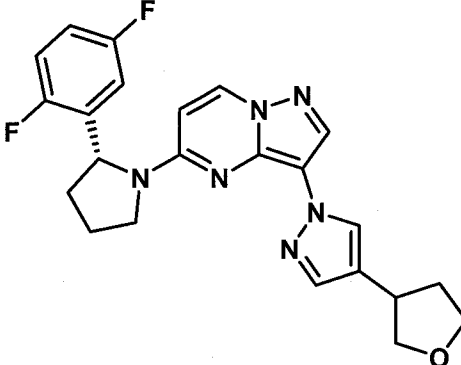
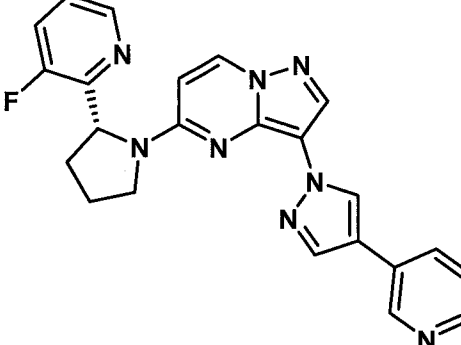
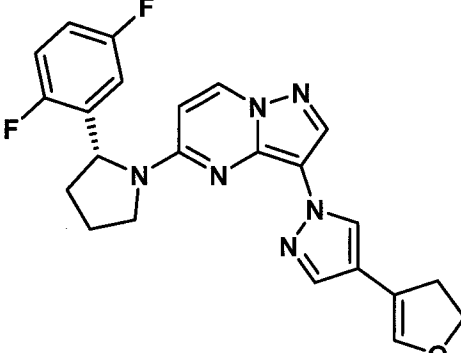
化合物編號	結構
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	

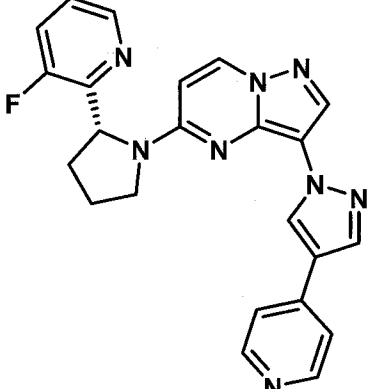
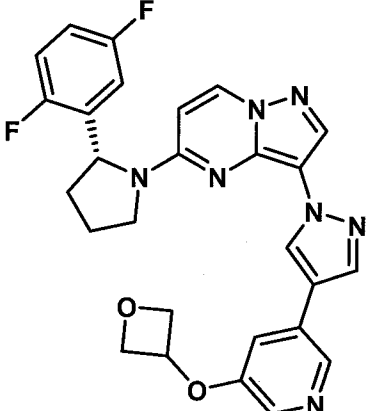
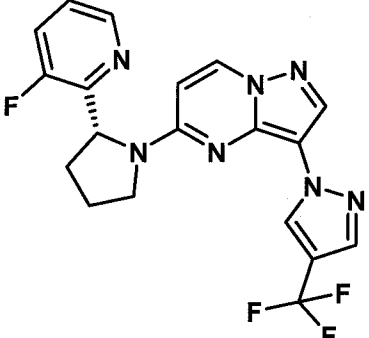
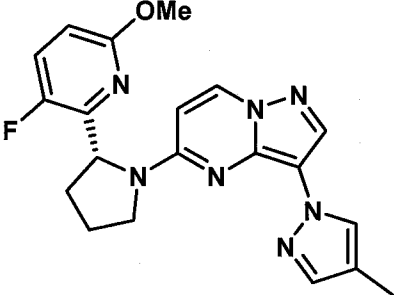
化合物編號	結構
I-193	
I-194	
I-195	
I-196	

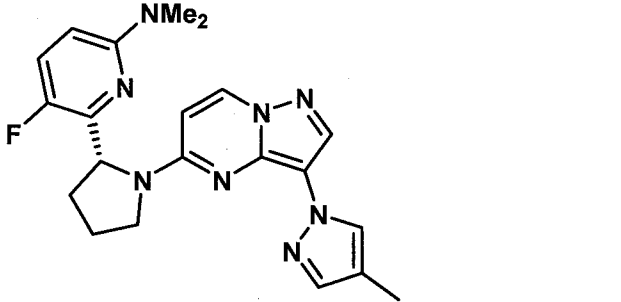
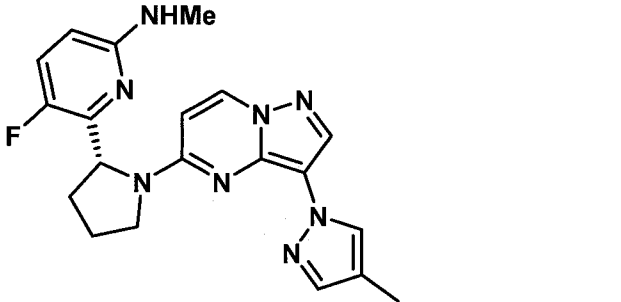
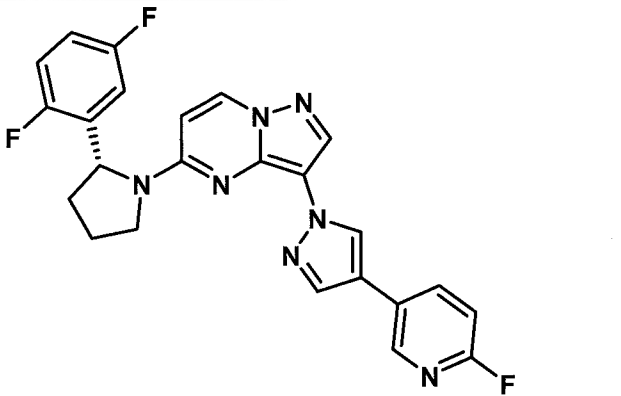
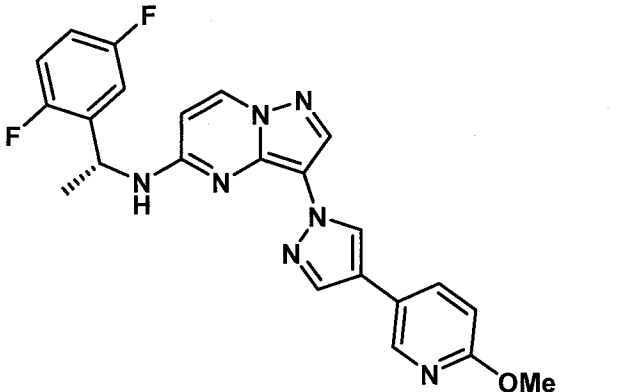
化合物編號	結構
I-197	
I-198	
I-199	
I-200	

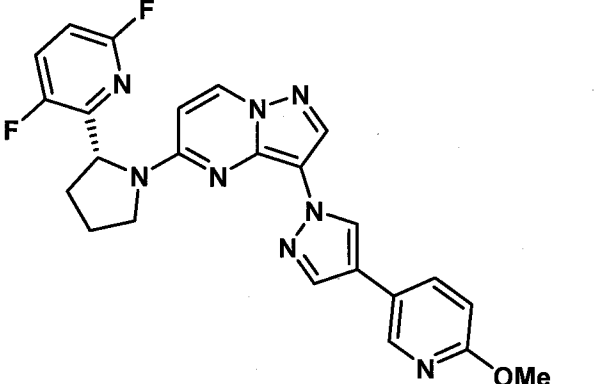
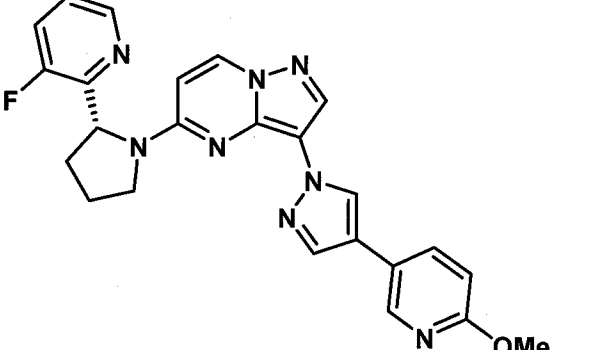
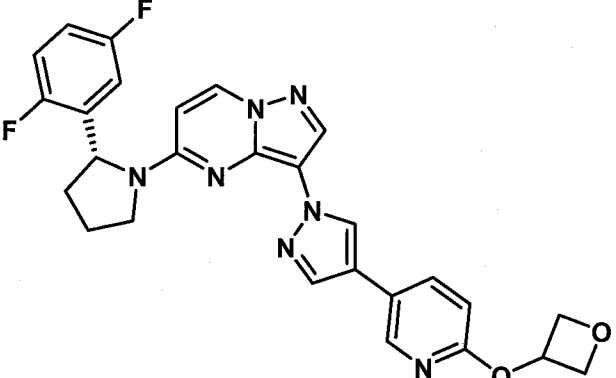
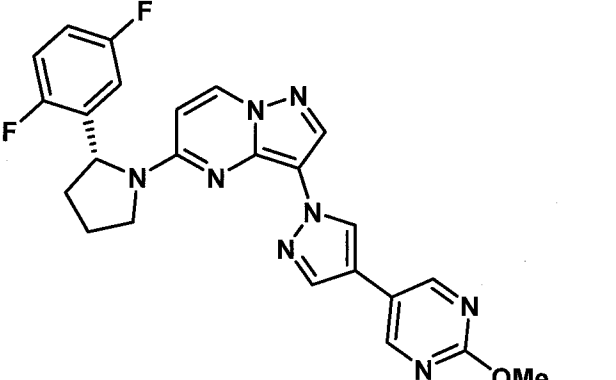
化合物編號	結構
I-201	
I-202	
I-203	
I-204	

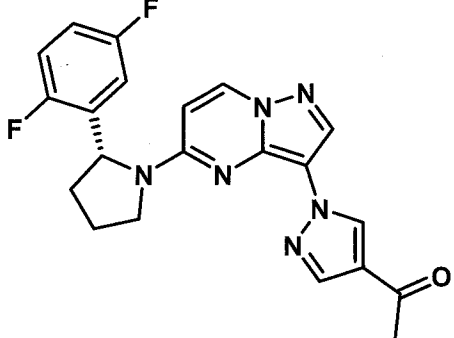
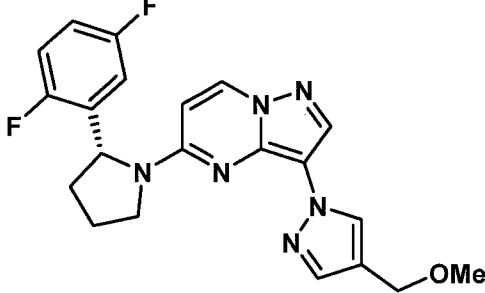
化合物 編號	結構
I-205	
I-206	
I-207	
I-208	

化合物 編號	結構
I-209	
I-210	
I-211	
I-212	

化合物 編號	結構
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	

化合物 編號	結構
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	

化合物 編號	結構
I-221	
I-222	
I-223	
I-224	

化合物 編號	結構
I-225	
I-226	

【0178】在本案的另一個實施方案中，式(IV)化合物是對映異構體。在一些實施方案中，化合物是(*S*)-對映異構體。在其他實施方案中，化合物是(*R*)-對映異構體。在又其他實施方案中，式(IV)化合物可以是(+)或(-)對映異構體。

【0179】應當理解，所有異構形式，包括其之混合物係包括在本案中。如果化合物含有雙鍵，則取代基可以是E或Z構型。如果化合物含有經二取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式構型。也意圖將所有互變異構形式包括在內。

【0180】本案的化合物及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、立體異構體和前藥可以它們的互變異構形式存在(例如，呈醯胺或亞胺基醚)。所有這些互變異構形式在本文中都被認為是本案的一部分。

【0181】 本案的化合物可含有不對稱或手性中心，因此以不同的立體異構形式存在。意圖的是本案化合物的所有立體異構形式及其混合物，包括外消旋混合物，形成本案的一部分。此外，本案含括所有幾何和位置異構體。例如，如果本案的化合物併入有雙鍵或稠合環，則順式和反式形式，以及混合物，都含括在本案的範圍內。本文揭示的每種化合物包括符合化合物通用結構的所有對映異構體。化合物可以是外消旋上純或對映異構上純的形式，或者就立體化學而言是任何其他形式。試驗結果可以反映出外消旋形式、單一對映異構上純的形式、或者就立體化學而言的任何其他形式所收集的數據。

【0182】 可以藉由所屬技術領中具有通常知識者熟知的方法，諸如例如藉由色譜法和/或分級結晶，而基於非對映異構體混合物的物理化學差異將它們分離成它們各自的非對映異構體。可以藉由與適當的光學活性化合物(例如，手性助劑諸如手性醇或莫希爾氏醯氯(Mosher's acid chloride))反應來將對映異構體混合物轉化為非對映異構體混合物，分離非對映異構體以及將各個非對映異構體轉化(例如，水解)成相應的純對映異構體，而分離對映異構體。亦，本案的一些化合物可以是阻轉異構體(例如，經取代之聯芳基)並且被認為是本案的一部分。也可以使用手性HPLC柱分離對映異構體。

【0183】 本案的化合物還可以以不同的互變異構形式存在，並且所有這些形式都含括在本案的範圍內。亦，例

如，化合物的所有酮-烯醇和亞胺-烯胺形式都包括在本案中。

【0184】 本發明化合物的所有立體異構體(例如，幾何異構體、光學異構體等)(包括化合物的鹽、溶劑合物、酯和前藥，以及前藥的鹽、溶劑合物和酯的立體異構體)，諸如那些由於各種取代基上的不對稱碳而可能存在者，包括對映異構體形式(其即使在不存在不對稱碳的情況下也可能存在)、旋轉異構形式、阻轉異構體和非對映異構體形式，也包括在本案的範圍內，如為位置異構體(諸如，4-吡啶基和3-吡啶基)。(例如，如果式(IV)之化合物併入有雙鍵或稠合環，則順式和反式形式二者，以及混合物，都包含在本案的範圍內。亦，例如，化合物的所有酮-烯醇和亞胺-烯胺形式都包括在本文中。)本案化合物的個別立體異構體可以，例如，實質上不含其它異構體，或者可以混合，例如，而呈外消旋體或可以與所有其他，或其他選定的立體異構體混合。本案的手性中心可具有 IUPAC 1974 Recommendations 定義的 S 或 R 構型。術語"鹽"、"溶劑合物"、"酯"、"前藥"等的使用意圖同樣適用於本發明化合物的對映異構體、立體異構體、旋轉異構體、互變異構體、位置異構體、外消旋體或前藥的鹽、溶劑合物、酯和前藥。

【0185】 式(IV)化合物可以形成鹽，其也在本案的範圍內。除非另有說明，否則提及本文式的化合物應理解為包括其鹽。

【0186】本案關於作為一種或多種Trk激酶的調節劑的化合物。在一個實施方案中，本案的化合物是Trk激酶的抑制劑。在另一實施方案中，本案的化合物是多於一種Trk激酶的抑制劑。

【0187】本案針對如本文所述的化合物及其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體或互變異構體，以及包含一種或多種如本文所述的化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、體異構體或互變異構體的醫藥組成物。

製備化合物的方法

【0188】本案的化合物可藉由各種方法製備，包括標準化學。合適的合成路徑描述於下面給出的方案中。

【0189】式(IV)化合物可以藉由如部分地藉由以下合成方案闡述之有機合成領域中已知的方法製備。在下面描述的方案中，咸理解，根據一般原理或化學，在有必要時為敏感性或反應性基團使用保護基。根據有機合成的標準方法操縱保護基(T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999)。使用本技術領域中具有通常知識者顯而易見的方法，而在化合物合成的方便階段除去這些基團。選擇過程以及反應條件和它們的實施順序應與式(IV)化合物的製備一致。

【0190】本技術領域中具有通常知識者將認知式(IV)化合物中是否存在立體中心。因此，本案包括可能的立體

異構體二者(除非在合成中另有說明),並且不僅包括外消旋化合物,還包括個別的對映異構體和/或非對映異構體。當需要化合物呈單一對映異構體或非對映異構體時,可以藉由立體專一性合成或藉由拆分最終產物或任何方便的中間產物來獲得。最終產物、中間產物或起始材料的拆分率可受到本領域已知的任何合適方法的影響。例如,參見 "Stereochemistry of Organic Compounds" by E.L.Eliel, S.H.Wilen, and L.N.Mander (Wiley-Interscience, 1994)。

【0191】本文所述的化合物可以從市售原料製備或使用已知的有機、無機和/或酶促方法合成。

【0192】本案的化合物可以以有機合成技術領域中具有通常知識者熟知的多種方式製備。舉例來說,本案的化合物可以使用下述方法,以及合成有機化學領域中已知的合成方法或本技術領域中具有通常知識者所理解的其變體來合成。較佳的方法包括但不限於下面描述的那些方法。本案的化合物可以按照通用方案1中概述的步驟合成。起始原料可以商購或通過報導文獻中或如圖所示的已知方法製備。

以下方案和本文其他地方使用的縮寫為：

DCM 二氯甲烷

DIPEA *N,N*-二異丙基乙胺

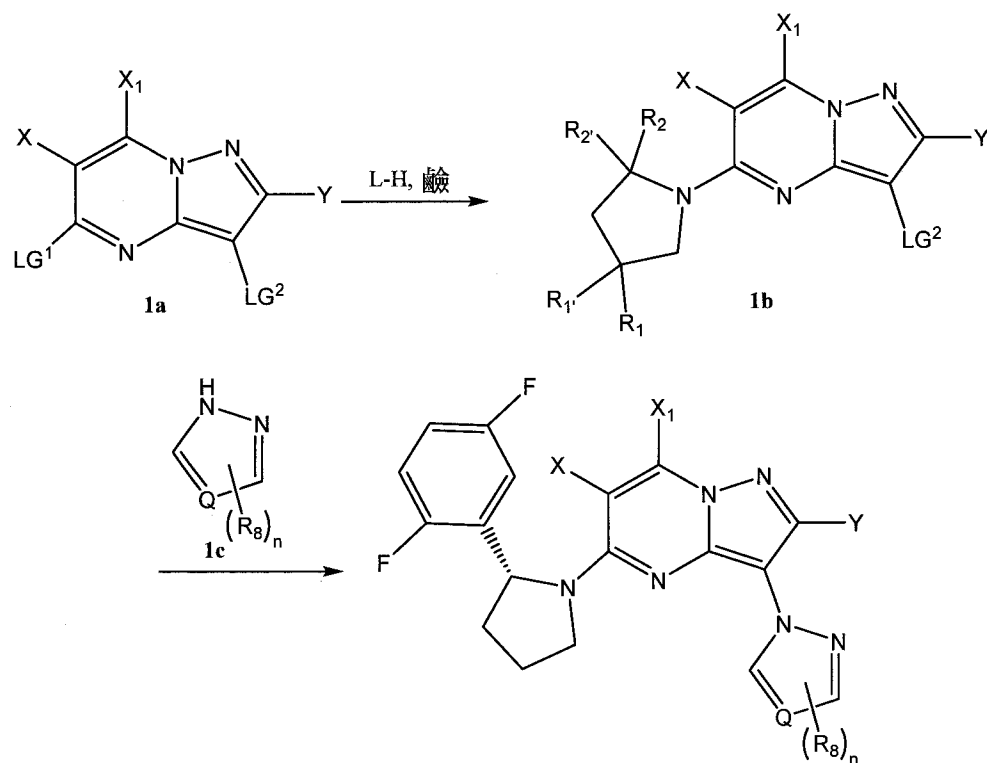
DMF *N,N*-二甲基甲醯胺

DMSO 二甲亞砜

DMPAO (2,6-二甲基苯胺基)(側氧基)乙酸

ESI	電灑離子化法 (electrospray ionization)
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HCl	氯化氫
HPLC	高效液相色譜法
IPA	異丙醇
LCMS	液相色譜法-質譜法
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
min	分鐘
MS	質譜法
R _f	保留因子
R _t	保留時間
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸
LG	離去基
PG	保護基

通用方案1



【0193】其中X、X₁、L、Y、Q、R₁、R₁'、R₂、R₂'、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R^W、R^{S1}、R^{S2}、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、n、及p如式(IV)中所定義。

【0194】製備其中L為吡咯啉之式(IV)化合物的通用方法係概述於通用方案1中。使用鹼，例如N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)或氫化鈉(NaH)，在溶劑中，例如乙腈(MeCN)，二噁烷，在高溫下，將1a與L-H胺化，產出1b。在金屬催化劑(例如，碘化銅(CuI))、磷酸三鉀、和(2,6-二甲基苯胺基)(側氧基)乙酸(DMPAO)的存在下，在溶劑，即二甲基亞砷(DMSO)中，在升高的溫度下親核加成1c至1b而提供所欲式(IV)之化合物。

【0195】由上述方法得到的對映異構體、非對映異構

體、順式/反式異構體的混合物可以藉由手性鹽技術、使用正相、反相或手性柱的色譜法將之分離成它們的單一組分，這取決於分離的本性。

【0196】 應當理解，在上面所示的描述和式中，各種基團 A、L、Q、X、X₁、Y、R₁、R_{1'}、R₂、R_{2'}、R₃-R₇、R₈、R₉、n、及 p 和其他變量，除非另有說明，否則如上所定義。此外，對於合成目的，通用方案 1 的化合物僅僅是具有所選基團的代表，以例示說明如本文所定義的式 (IV) 化合物的通用合成方法。

使用該化合物的方法

【0197】 本案的另一方面關於一種治療或預防與 Trk 激酶的調節相關之疾病或病症的方法。該方法包含對有需要治療與 Trk 激酶的調節相關之疾病或病症的患者投予有效量之組成物或式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0198】 本案的另一方面關於一種治療或預防與一或多種 Trk 激酶的調節相關之疾病或病症的方法。該方法包含對有需要治療與一或多種 Trk 激酶的調節相關之疾病或病症的患者投予有效量之組成物或式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0199】 本案的另一方面關於一種治療、預防、抑制

或排除患者中與抑制 Trk 激酶相關之疾病或病症的方法，該方法包含對有此需要的患者投予有效量之式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。在一個實施方案中，該疾病或病症為癌症。

【0200】 在另一方面，本案關於一種治療、預防、抑制或排除患者中與抑制一或多種 Trk 激酶相關之疾病或病症的方法，該方法包含對有此需要的患者投予有效量之式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0201】 本案的另一方面關於一種抑制 Trk 激酶的方法。該方法涉及對有此需要的患者投予有效量之式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0202】 在另一方面，本案關於一種抑制一或多種 Trk 激酶的方法。該方法涉及對有此需要的患者投予有效量之式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0203】 本案的另一方面關於一種式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體，其用於治療或預防與抑制 Trk 激酶相關之疾病的方法。

【0204】 在另一方面，本案關於一種式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、

立體異構體、或互變異構體，其用於治療或預防與抑制一或多種 Trk 激酶相關之疾病的方法。

【0205】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體的用途，其用於製造用於治療或預防與抑制 Trk 激酶相關之疾病的藥品。

【0206】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體的用途，其用於製造用於治療或預防與抑制一或多種 Trk 激酶相關之疾病的藥品。

【0207】本案也關於 Trk 激酶的抑制劑的用途，其用於製備用於治療、預防、抑制或排除受 Trk 激酶介導之疾病或病況的藥品，其中該藥品包含對式(IV)之化合物。

【0208】本案也關於一或多種 Trk 激酶的抑制劑的用途，其用於製備用於治療、預防、抑制或排除受一或多種 Trk 激酶介導之疾病或病況的藥品，其中該藥品包含對式(IV)之化合物。

【0209】在另一方面，本案關於一種製造用於治療、預防、抑制或排除受 Trk 激酶介導之疾病或病況之藥品的方法，其中該藥品包含對式(IV)之化合物。

【0210】在另一方面，本案關於一種製造用於治療、預防、抑制或排除受一或多種 Trk 激酶介導之疾病或病況之藥品的方法，其中該藥品包含對式(IV)之化合物。

【0211】本案的另一方面關於一種治療或預防與 Trk

激酶融合體的調節相關之疾病或病症的方法。該方法包含對需要治療與 Trk 激酶融合體的調節相關之疾病或病症的患者投予有效量之組成物及式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0212】 在另一方面，本案關於一種治療或預防與一或多種 Trk 激酶融合體的調節相關之疾病或病症的方法。該方法包含對需要治療與一或多種 Trk 激酶融合體的調節相關之疾病或病症的患者投予有效量之組成物及式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0213】 本案的另一方面關於一種治療、預防、抑制或排除患者中與抑制 Trk 激酶融合體相關之疾病或病症的方法，該方法包含對有此需要的患者投予有效量之式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。在一個實施方案中，該疾病或病症為癌症。

【0214】 在另一方面，本案關於一種治療、預防、抑制或排除患者之與抑制一或多種 Trk 激酶融合體相關之疾病或病症的方法，該方法包含對有此需要的患者投予有效量之式 (IV) 之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0215】 本案的另一方面關於一種抑制 Trk 激酶融合體的方法。該方法涉及對有此需要的患者投予有效量之式

(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0216】在另一方面，本案關於一種抑制一或多種Trk激酶融合體的方法。該方法涉及對有此需要的患者投予有效量之式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體。

【0217】本案的另一方面關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體，其用於治療或預防與抑制Trk激酶融合體相關之疾病的方法。

【0218】在另一方面，本案關於一種式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體，其用於治療或預防與抑制一或多種Trk激酶融合體相關之疾病的方法。

【0219】本案的另一方面關於式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體的用途，其用於製造用於治療或預防與抑制Trk激酶融合體相關之疾病的藥品。

【0220】本案的另一方面關於式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體的用途，其用於製造用於治療或預防與抑制一或多種Trk激酶融合體相關之疾病的藥品。

【0221】本案也關於Trk激酶融合體的抑制劑的用途，其用於製造用於治療、預防、抑制或排除受Trk激酶

融合體介導之疾病或病況之藥品，其中該藥品包含對式(IV)之化合物。

【0222】本案也關於一或多種Trk激酶融合體的抑制劑的用途，其用於製造用於治療、預防、抑制或排除受一或多種Trk激酶融合體介導之疾病或病況之藥品，其中該藥品包含對式(IV)之化合物。

【0223】在另一方面，本案關於一種製造用於治療、預防、抑制或排除受Trk激酶融合體介導之疾病或病況之藥品的方法，其中該藥品包含對式(IV)之化合物。

【0224】在另一方面，本案關於一種製造用於治療、預防、抑制或排除受一或多種Trk激酶融合體介導之疾病或病況之藥品的方法，其中該藥品包含對式(IV)之化合物。

【0225】在上述方法的一些實施方案中，該疾病或病症選自炎性疾病、感染、自體免疫病症、中風、缺血、心臟病症、神經病症、纖維化病症、增生病症、過度增生病症、非癌症過度增生病症、腫瘤、白血病、贅瘤、癌症、癌、代謝疾病、惡性疾病、血管再狹窄、牛皮癬、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、骨關節炎、心衰竭、慢性疼痛、神經性疼痛、乾眼症、閉角型青光眼及廣角型青光眼。

【0226】在一些實施方案中，該癌症選自肺腺癌、肝內膽管癌、結腸、甲狀腺乳突癌(papillary thyroid cancer)、小兒膠質瘤、肉瘤、膠質母細胞瘤、斯皮茨氏贅

瘤(spitzoid neoplasm)、星形細胞瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、低惡性膠質瘤(low grade glioma)、高惡性膠質瘤(high grade glioma)、急性髓性白血病、先天性中胚層腎瘤、乳腺類似物分泌性癌(mammary analogue secretory carcinoma)、甲狀腺癌、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、腺樣囊狀癌及圓柱瘤。

【0227】在其他實施方案中，本案關於Trk激酶的抑制劑的用途，其用於製備用於治療、預防、抑制或排除與癌症相關之疾病或病症之藥品。

【0228】在其他實施方案中，本案關於一或多種Trk激酶的抑制劑的用途，其用於製備用於治療、預防、抑制或排除與癌症相關之疾病或病症之藥品。

【0229】在另一實施方案中，本案關於一種用於治療癌症之式(IV)之化合物，或一種用於治療癌症之醫藥組成物，其包含本案之化合物及醫藥上可接受的載劑。

【0230】在本文所述方法的一些實施方案中，該癌症選自腎上腺皮質癌、肛門癌、小腦星形細胞瘤、肝外膽管癌、膀胱癌、骨肉瘤/惡性纖維組織細胞瘤、腦幹膠質瘤、室管膜瘤、視覺通路和下丘腦膠質瘤、乳腺癌、支氣管腺瘤/類癌、類癌瘤、胃腸道類癌瘤、癌、腎上腺皮質腺島細胞癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤、小腦星形細胞瘤、宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、腱鞘透明細胞肉瘤、結腸癌、結直腸癌、皮膚T細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、尤文氏肉瘤/家族腫瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽

管癌、眼癌，包括眼內黑色素瘤、及視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃腸道類癌瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、妊娠滋養細胞腫瘤、毛樣細胞白血病、頭頸癌、霍奇金氏病、下咽癌、下丘腦和視覺通路膠質瘤、眼內黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、喉癌、急性淋巴細胞白血病、急性骨髓性白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、惡性間皮瘤、惡性胸腺瘤、髓母細胞瘤、黑色素瘤、眼內黑色素瘤、梅克爾細胞癌、口腔原發性轉移性鱗狀頸癌、多發性內分泌腫瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣真菌病、骨髓增生異常症候群、慢性骨髓性白血病、骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、骨髓增生性病變、鼻腔和鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、膠質母細胞瘤、口腔癌、口腔和唇癌、口咽癌、骨肉瘤/骨惡性纖維組織細胞瘤、卵巢癌、卵巢低惡性潛能腫瘤、胰腺癌、鼻竇和鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、嗜鉻細胞瘤、腦下垂體瘤、胸膜肺母細胞瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞(腎)癌、移行細胞癌(如腎盂和輸尿管)、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、骨惡性纖維組織細胞瘤、軟組織肉瘤、塞扎里症候群、皮膚癌、小腸癌、胃癌(胃的癌)、幕上原始神經外胚及和松果體腫瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、睪丸癌、惡性胸腺瘤、甲狀腺癌、妊娠滋養細胞腫瘤、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌和威爾姆氏腫瘤。在其他實施方案中，該癌症是非小細胞肺癌。在本文所述方法的一些實施方案中，該癌症為去分化的

ID-驅動的癌症 (dedifferentiated ID-driven cancer)。在又其他實施方案中，該癌症是血液科癌症。在其他實施方案中，該癌症是對 Trk 激酶抑制敏感的癌症。

【0231】在本文所述方法的一些實施方案中，該癌症選自前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌、結腸直腸癌、肺癌、神經母細胞瘤、膠質母細胞瘤、髓母細胞瘤、腺癌 (adenocarcinoma)、尤文肉瘤和白血病。

【0232】在本案實施方案的任一者中，該癌症可以是任何器官中的任何癌症，例如，選自下列之癌症：膠質瘤、甲狀腺癌、乳腺癌、小細胞肺癌、非小細胞癌、胃的癌、結腸癌、胃腸道基質癌、胰腺癌、膽管癌、CNS 癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、腎癌、退行性大細胞淋巴瘤、白血病、多發性骨髓瘤、間皮瘤和黑素瘤、及其組合。

【0233】在本案實施方案的任一者中，癌症可以通過一種或多種基因融合的作用發展。這類基因融合通常被稱為 "驅動融合 (driver fusion) " 或 "驅動基因融合 (driver gene fusion) "，並且可以包括但不限於涉及編碼 Trk 激酶的基因的基因融合。例示性基因融合包括但不限於 *TPM3-NTRK1*、*ETV6-NTRK3*、*MPRIP-NTRK1*、*CD74-NTRK1*、*RABGAP1L-NTRK1*、*TPR-NTRK1*、*TFG-NTRK1*、*PPL-NTRK1*、*CHTOP-NTRK1*、*ARHGEF2-NTRK1*、*NFASC-NTRK1*、*BCAN-NTRK1*、*LMNA-NTRK1*、*TP53-NTRK1*、*QKI-NTRK2*、*NACC2-NTRK2*、*VCL-NTRK2*、*AGBL4-NTRK2*、*TRIM24-NTRK2*、*PAN3-NTRK2*、

AFAP1-NTRK2、*SQSTM1-NTRK2*、*BTB1-NTRK3*、*LYN-NTRK3*、及*RBPMS-NTRK3*。

【0234】在其他實施方案中，該癌症選自脂肪肉瘤、神經母細胞瘤、膠質母細胞瘤、膀胱癌、腎上腺皮質癌、多發性骨髓瘤、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、胃的癌、直腸癌、甲狀腺癌、霍奇金氏淋巴瘤和瀰漫性大型B細胞淋巴瘤。

【0235】本案的另一方面針對一種醫藥組成物，其包含式(IV)之化合物，或其醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構體、或互變異構體，及醫藥上可接受的載劑。醫藥上可接受的載劑可進一步包括賦形劑、稀釋劑、或表面活性劑。

【0236】在一個實施方案中，治療與一或多種Trk激酶的調節相關之疾病或病症(包括炎性疾病、感染、自體免疫病症、中風、缺血、心臟病症、神經病症、皮膚病症、纖維化病症、增生病症、過度增生病症、非癌症過度增生病症、腫瘤、白血病、贅瘤、癌症、癌、代謝疾病、惡性疾病、血管再狹窄、牛皮癬、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、骨關節炎、心衰竭、慢性疼痛、神經性疼痛、乾眼症、閉角型青光眼或廣角型青光眼)的方法包含對受該疾病或病症中之至少一者所苦的患者投予式(IV)之化合物。

【0237】本案化合物或組成物(其抑制一種或多種Trk激酶)的一種治療用途是為受炎性疾病、感染、自體免疫

病症、中風、缺血、心臟病症、神經病症、皮膚病症、纖維化病症、增生病症、過度增生病症、非癌症過度增生病症、腫瘤、白血病、贅瘤、癌症、癌、代謝疾病、惡性疾病、血管再狹窄、牛皮癬、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、骨關節炎、心衰竭、慢性疼痛、神經性疼痛、乾眼症、閉角型青光眼或廣角型青光眼所苦的患者或個體提供治療。

【0238】 所揭示的本案化合物可以以有效量投予，以治療或預防病症和/或防止其在個體體內的發展。

【0239】 本案的化合物可以在與一種或多種治療劑(醫藥組合)或方式(例如非藥物療法)的組合療法中以治療有效量投予。例如，與其他抗殖生、抗癌症、免疫調節或抗炎物質可以發生協同效果。當本案化合物與其他療法聯合投予時，共同投予之化合物的劑量當然將取決於所用的共藥物的類型、取決於所用的特定藥物、取決於所治療的病況等而變化。

【0240】 組合療法包括將標題化合物進一步與其他生物活性成分(諸如但不限於，第二個且不同的抗贅瘤(antineoplastic)劑或靶向Trk激酶-依賴性DNA修復機制的第二種試劑)和非藥物療法(諸如但不限於手術或放射治療)組合投予。例如，本案化合物可以與其他醫藥上活性化合物(較佳地能夠增強本案化合物的效果的化合物)組合使用。本案化合物可以與其他藥物療法或治療方式同時投予(作為單一製劑或分開的製劑)或順序投予。通常，組合療

法設想在療法的單個週期或療程期間投予二或更多種藥物。

【0241】所揭示化合物的投予可以通過治療劑的任何投予模式完成。這些模式包括全身或局部投予，諸如口服、鼻腔、腸胃外、透皮、皮下、陰道、口腔、直腸或局部投予模式。

【0242】取決於意圖的投予模式，所揭示組成物可以是固體、半固體或液體劑型，諸如注射劑、片劑、栓劑、丸劑、定時釋放膠囊、酞劑、酊劑、乳液、糖漿、粉末、液體、懸浮液等，有時呈單位劑量並與常規醫藥實施一致。同樣，它們也可以靜脈內(推注和輸注二者)、腹膜內、皮下或肌內形式投予，並且全都使用醫藥技術領域具有通常知識者熟知的形式。

【0243】例示說明性醫藥組成物是片劑和明膠膠囊，其包含本案化合物及醫藥上可接受的載劑，諸如 a) 稀釋劑，例如純淨水、甘油三酯油，諸如如氫化或部分氫化的植物油或其混合物、玉米油、橄欖油、葵花油、紅花油、魚油，諸如 EPA 或 DHA、或它們的酯或甘油三酯或其混合物、 ω -3 脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纖維素、鈉、糖精、葡萄糖和 / 或甘氨酸； b) 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其之鎂鹽或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉和 / 或聚乙二醇；對於片劑也然； c) 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲

基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖諸如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味劑、天然和合成膠諸如阿拉伯膠、黃耆膠或藻酸鈉、蠟和/或聚乙烯吡咯烷酮，如為所欲；d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、黃原膠、藻酸或其鈉鹽、或泡騰混合物；e)吸收劑、著色劑、香料(flavorant)和甜味劑；f)乳化劑或分散劑，諸如 Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、油酸甘油酯(peceol)，還氧二元醇(transcutol)、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、月桂酸聚乙二醇甘油酯(gelucire)、維生素 E TGPS或其他可接受的乳化劑；和/或g)增強化合物吸收的試劑，諸如環糊精、羥丙基-環糊精、PEG400和PEG200。

【0244】液體的組成物，特別是可注射的組成物，可以例如藉由溶解、分散等製備。例如，將所揭示化合物溶解在醫藥上可接受的溶劑中或與醫藥上可接受的溶劑(例如水、鹽水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等)混合，從而形成可注射的等滲溶液或懸浮液。蛋白質諸如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白質可用於溶解所揭示化合物。

【0245】所揭示化合物也可以配製成栓劑，其可以從脂肪乳液或懸浮液製備；使用聚伸烷基二醇諸如丙二醇作為載劑。

【0246】腸胃外可注射投予通常用於皮下、肌肉內或靜脈內注射和輸注。注射劑可以以常規形式製備，可以是液體溶液或懸浮液或適於在注射前溶解在液體中的固體形

式。

【0247】本案的另一方面針對一種醫藥組成物，其包含式(IV)之化合物及醫藥上可接受的載劑。醫藥上可接受的載劑可進一步包括賦形劑、稀釋劑、或表面活性劑。

【0248】使用所揭示化合物的劑量方案根據多種因素選擇，包括患者的類型、種族、年齡、體重、性別和醫療狀況；待治療病況的嚴重程度；投予路徑；患者的腎功能或肝功能；和所用的具體揭示化合物。具有本技術領域通常知識的醫師或獸醫可以容易地決定和開出預防、對抗(counter)或阻止(arrest)病症進展所需的藥物的有效量。

【0249】當用於所稱效果時，所揭示化合物的有效劑量範圍為治療該病症所需的約0.5 mg至約5000 mg的所揭示化合物。用於活體內或活體外用途的組成物可含有約0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500、或5000 mg的所揭示化合物，或者，在劑量列表中的一個量到另一個量的範圍。在一個實施方案中，組成物是可刻劃的片劑形式。

實施例

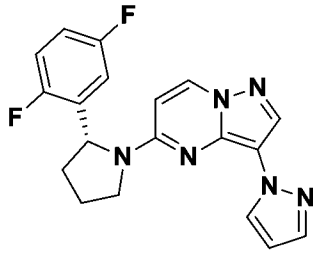
【0250】藉由以下實施例和合成方案進一步例示說明本揭示，所述實施例和合成方案不應解釋為將本發明的範圍或精神限制於本文所述的具體程序。應理解，提供實施例是為了例示說明某些實施方案，並且因此不旨在限制本揭示的範圍。應進一步理解，在不脫離本揭示的精神和/

或所附申請專利範圍的範圍的情況下，可以求得可為本技術領域具有通常知識者提出的其之各種其他實施方案、修改和均等物。

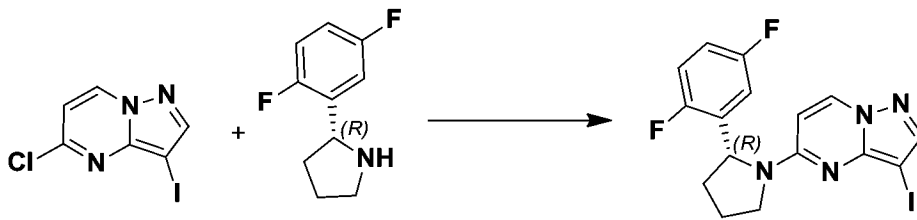
分析方法、材料和儀器

【0251】 除非另有說明，否則使用從商業供應商處收到的試劑和溶劑。質子核磁共振(NMR)光譜在 Bruker 或 Varian 光譜儀上以 300 或 400 MHz 獲得。光譜以 ppm (δ) 給出，而偶合常數 J 以赫茲報告。使用四甲基矽烷(TMS)作為內標準品。使用 Waters ZQ Single Quad 質譜儀(離子阱 ESI)收集質譜。使用具有 Acquity 光二極管陣列檢測器，Acquity 蒸發光散射檢測器(ELSD)和 Waters ZQ 質譜儀的 Waters Acquity i-class 超高效液相色譜(UPLC)系統測量純度和低分辨率質譜數據。使用 Waters MassLynx 4.1 軟件獲得數據，並藉 UV 波長 220nm、ELSD 和 ESI 表徵純度。柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1 X 50 mm；流速 0.6 mL/min；溶劑 A(95/5/0.1 10 mM 甲酸銨/乙腈/甲酸)，溶劑 B(95/5/0.09 乙腈/水/甲酸)；梯度：0 至 2 分鐘 5-100% B，維持 100% B 至 2.2 分鐘，然後在 2.21 分鐘 5% B。

實施例 1：(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-(1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(I-152)：

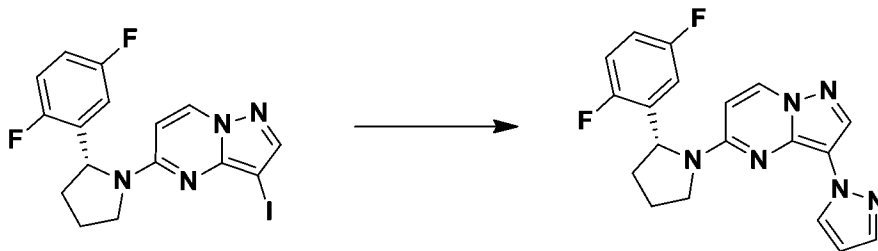


步驟 1. (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-碘吡啶并[1,5-a]嘧啶：



【0252】對(R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶鹽酸鹽(4040 mg, 18.393 mmol)與5-氯-3-碘吡啶并[1,5-a]嘧啶(4.67 g, 16.721 mmol)之DMF (33 mL)溶液添加DIPEA (11.7 mL, 66.88 mmol)。混合物於90℃攪拌3小時然後冷卻到室溫(rt)。將混合物倒入1.2 L水中，並過濾收集沉澱物。還用AcOEt萃取濾液並濃縮且將這些材料合併而得到呈黃色固體之產物(7.1 g, 100%)，如是使用之。

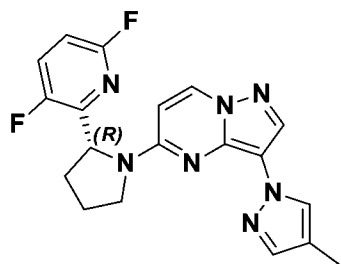
步驟 2. (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-(1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶：



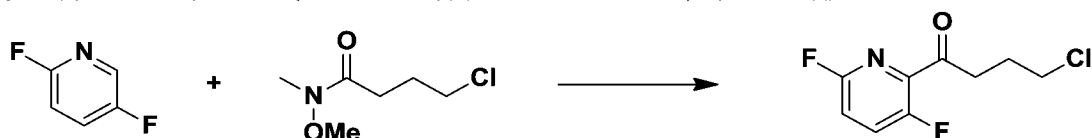
【0253】將反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(7.0 mg, 0.049 mmol)之DMF(經脫氣, 1.2 mL)溶液添加到(R)-

5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-碘吡啶并[1,5-a]嘧啶 (104 mg, 0.244 mmol)、1H-吡啶(33 mg, 0.485 mmol)、碘化銅(9.3mg, 0.049mmol)和碳酸鉀(67 mg, 0.485mmol)。混合物用N₂脫氣(10分鐘)然後在120°C攪拌16小時(h)。添加吡啶(33 mg, 2 eq)、碘化銅(9.3 mg, 0.2 eq)、碳酸鉀(67 mg, 2 eq)及反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(7.0 mg, 0.2 eq)中的額外部分。混合物用N₂脫氣(10分鐘)然後在120°C攪拌16h。添加水。混合物用EtOAc(3x)萃取。合併的有機層用水(1x)和鹽水(1x)洗滌、用MgSO₄乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用30-100% EtOAc的己烷溶液之正色譜法然後藉由使用在AmFor 10 mM緩衝液中的30-80% MeCN之反色譜法純化產物，而得到呈淺黃色固體的標題化合物(37 mg, 41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 - 8.41及7.80 - 7.51 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.37 - 6.87 (m, 3H), 6.69 - 6.44 (m, 1H), 6.33 (s)及6.11 - 5.96 (m) (1H), 5.46 - 5.29 (m, 1H), 4.01 (dt, J = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 1H), 2.56 - 2.38 (m, 1H), 2.16 - 1.81 (m, 3H); MS (m/z): 367.2 [M+1]⁺, >99%。

實施例2：(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (I-154)：

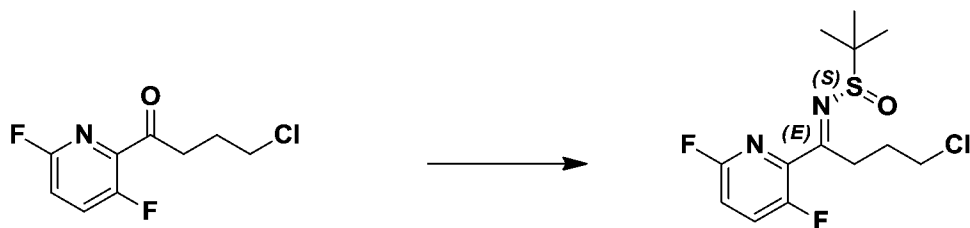


步驟 1.4-氯-1-(3,6-二氟吡啶-2-基)丁-1-酮：



【0254】將二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(975 mg, 8.7 mmol)在無水TBME (11 mL)中的懸浮液冷卻到 -78°C 。將n-BuLi (3.5 mL, 2.5 M於己烷中, 8.7 mmol)滴加到懸浮液中。混合物於 -78°C 攪拌約30分鐘然後以在無水TBME (0.5 mL)中之2,5-二氟吡啶(1000 mg, 8.7 mmol)滴加處理。1 h後, 於 -78°C 對混合物滴加在無水TBME (0.9 mL)中之4-氯-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺(1439 mg, 8.7 mmol)。攪拌溶液1 h, 用飽和 NH_4Cl 水溶液(10 mL)淬滅反應。混合物用EtOAc (20 mL)稀釋並使其回溫至室溫過夜。水相用EtOAc (3×20 mL)進一步萃取, 並將合併的有機相用飽和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)和鹽水(50 mL)洗滌、用 MgSO_4 乾燥、並在減壓下濃縮而得到呈橙色油之標題化合物(1900 mg, 100%)。不經進一步純化使用之。

步驟 2. (S,E)-N-(4-氯-1-(3,6-二氟吡啶-2-基)亞丁烯基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺：



【0255】在氮氣和室溫下，在 50 mL 含有 4-氯-1-(3,6-二氟吡啶-2-基)丁-1-酮 (500 mg, 2.3 mmol) 的 RBF 中添加 THF (5.6 mL)，然後添加 (S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (414 mg, 3.4 mmol) 和乙醇鈦 (0.72 mL, 3.4 mmol)。混合物在 70°C 油浴中攪拌 20 h，且藉由 TLC 進行反應。燒瓶用冰水浴冷卻並添加飽和 NH₄Cl 水溶液 (~50 mL，白色固體形成)；用 EtOAc 稀釋、超聲處理並過濾掉固體。濾液用 EtOAc 稀釋、用水和鹽水洗滌。有機層用無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並蒸發溶劑而給出黃色油。使用 Combiflash (40g 柱，濕負載，0→30% EtOAc/己烷) 在 SiO₂ 上純化粗製物而得到呈黃色油之標題化合物 (365 mg, 50%)。

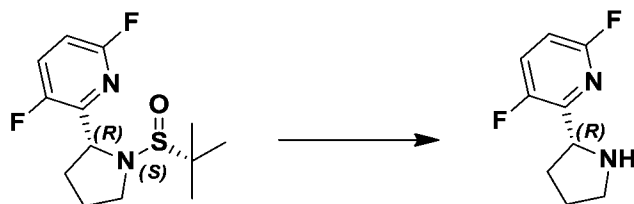
步驟 3.2-((R)-1-((S)-第三丁基亞磺醯基)吡咯啶-2-基)-3,6-二氟吡啶：



【0256】在氮氣下，在圓底燒瓶中將 (S,E)-N-(4-氯-1-(3,6-二氟吡啶-2-基)亞丁烯基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (365 mg, 1.1 mmol) 溶於 THF (4.2 mL) 中。混合物冷卻到 -78°C 並緩慢滴加 Super-H (1.1 mL, 1.1 mmol) (溫度從未達

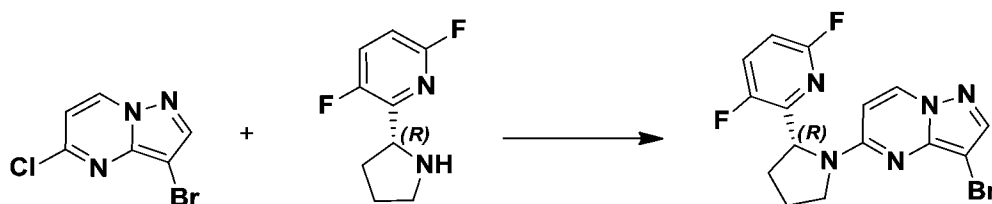
到高於 -70°C)。混合物在 -78°C 攪拌。3小時後，然後在 -78°C 滴加 LiHMDS (1.3 mL, 1.3 mmol)，在 -78°C 攪拌混合物 30分鐘，並以 30分鐘使混合物在回溫 0°C 。在 0°C ，1小時後，將反應冷卻回 -78°C 並添加飽和 NH_4Cl 水溶液。使混合物回溫至 rt 並添加 EtOAc。水層用 EtOAc 萃取 3次。合併的有機層用無水 MgSO_4 乾燥、過濾。然後，添加二氧化矽並蒸發溶劑。使用 0至 25 % 丙酮的己烷溶液梯度來純化殘餘物，而得到呈透明油之標題化合物 (141 mg, 43%)。

步驟 4. (R)-3,6-二氟-2-(吡咯啉-2-基)吡啶：



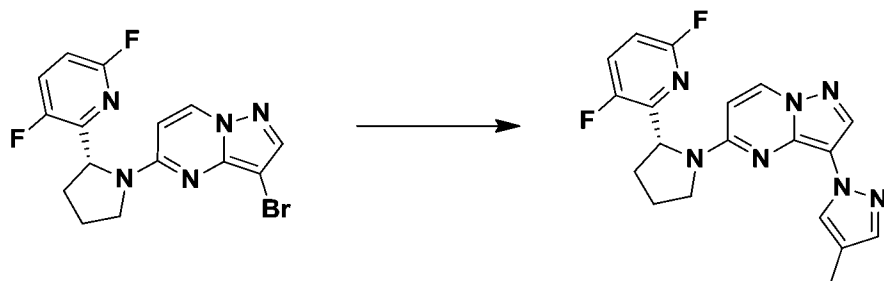
【0257】對 2-((R)-1-((S)-第三丁基亞磺醯基)吡咯啉-2-基)-3,6-二氟吡啶 (138 mg, 0.048 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液添加 HCl (480 μL , 1.91 mmol) 的二噁烷溶液。混合物在 0°C 攪拌 60分鐘並濃縮而給出 (R)-3,6-二氟-2-(吡咯啉-2-基)吡啶：(88 mg, 100%)，其不經進一步純化使用。

步驟 5. (R)-3-溴-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)吡啶并 [1,5-a] 嘧啶：



【0258】將3-溴-5-氟吡啶并[1,5-a]嘓啶(111 mg, 0.48 mmol)、(R)-3,6-二氟-2-(吡咯啶-2-基)吡啶(88 mg, 0.48 mmol)和DIPEA (340 μ L, 1.91)在DMF (5 mL)中的混合物在20°C攪拌3天。混合物用NH₄Cl稀釋，水層用EtOAc萃取三次，並將有機層用Na₂SO₄乾燥、過濾並濃縮。藉由使用0至25%丙酮的己烷溶液梯度之正相色譜法，並藉由使用在AmForm 10mM緩衝液中的0至100% MeCN梯度的反相色譜法來純化殘餘物，而得到呈白色固體之標題化合物(140 mg, 77%)。

步驟6.(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)-3-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘓啶：

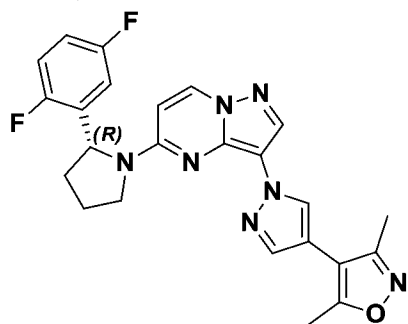


【0259】將碘化銅(2.8 mg, 0.015 mmol)、碳酸鉀(30 mg, 0.217 mmol)和反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(4.7 mg, 0.033 mmol)在DMF(經脫氣, 0.10 mL)中之混合物在室溫攪拌10分鐘。添加4-甲基-1H-吡啶(12 mg, 0.146 mmol)，然後添加(R)-3-溴-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘓啶(31 mg, 0.073 mmol)之DMF(經脫氣, 0.26 mL)溶液。反應混合物用在120°C攪拌16 h。添加水來淬滅反應。混合物用EtOAc (3x)萃取。合併的有機

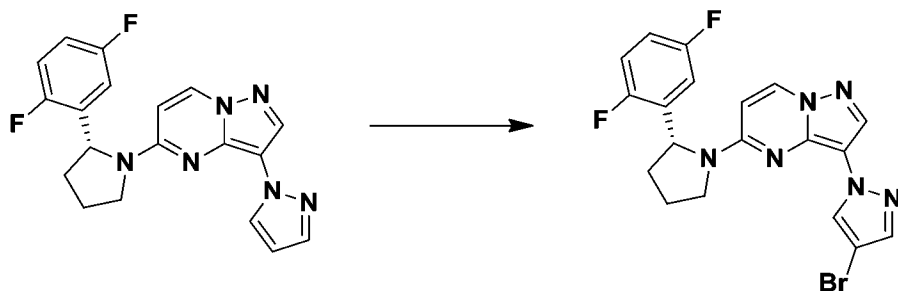
層用水 (1x) 和鹽水 (1x) 洗滌、用 MgSO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用 30-80% AcOEt 的己烷溶液之正色譜法然後藉由使用在 AmFor 緩衝液中的 40-70% MeCN 之反色譜法純化產物，而於冷凍乾燥後得到呈淺黃色固體的標題化合物 (3.5 mg, 13%)。

【0260】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 15.7, 8.6$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 8.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 1H); MS (m/z): 382.2 $[\text{M}+1]^+$, >99%。

實施例 3. (R)-4-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3,5-二甲基異噁唑 (I-157):

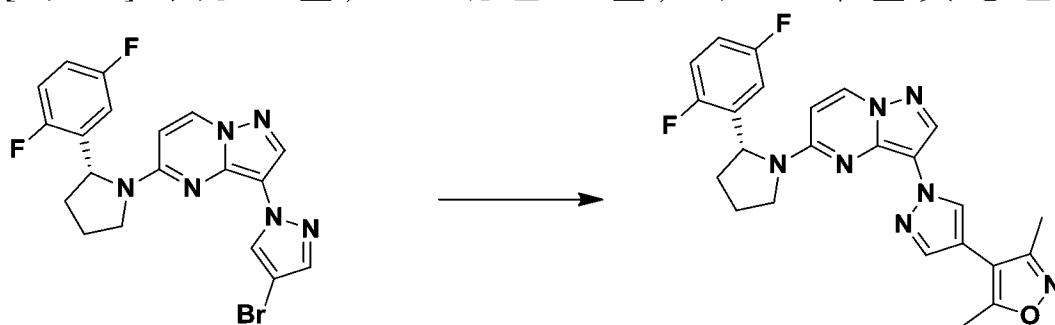


步驟 1. (R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并 [1,5-a] 嘧啶:



【0261】將 (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (500 mg, 1.36 mmol) 溶於向其中添加 NBS (267 mg, 1.50 mmol) 的 MeCN (14 mL) 中，且混合物在 rt 攪拌。完成後，將反應用乙酸乙酯稀釋並用水/鹽水洗滌 (1X)、用硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮至乾。藉由使用 0-3% MeOH 的 DCM 溶液的正色譜法純化產物，而得到呈黃色固體之產物 (434 mg, 72%)。

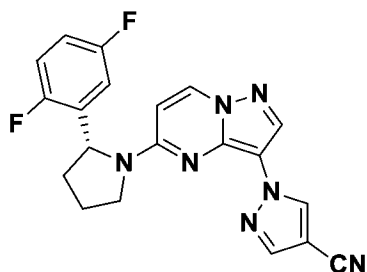
步驟 2. (R)-4-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3,5-二甲基異噁唑：



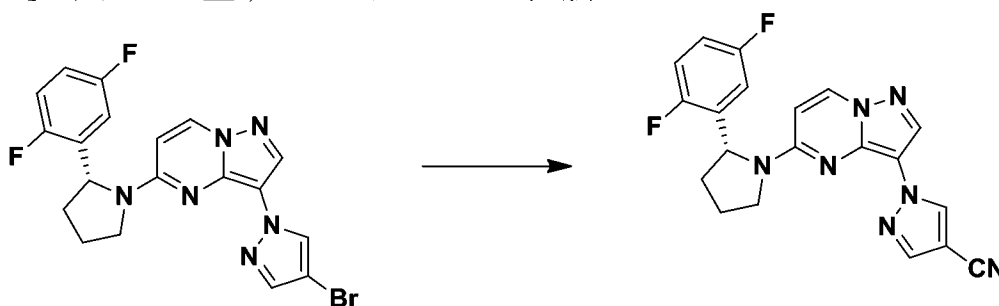
【0262】將 (R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (25 mg, 0.056 mmol)、Cs₂CO₃ (55 mg, 0.168 mmol)、Pd(dppf)Cl₂.dcm (8.2 mg, 0.012 mmol) 及 3,5-二甲基異噁唑-4-硼酸 (12 mg, 0.084 mmol) 填入密封管中。添加脫氣的二噁烷/水 (10/1, 0.6 mL) 溶液，且反應混合物在 130°C 加熱 1 小時。反應混

合物濃縮至乾，並藉由使用0-100% MeCN的水溶液的反相色譜法然後藉由使用0-5% MeOH的DCM溶液的正相色譜法純化產物。將產物冷凍乾燥而得到白色固體(11.7 mg, 45%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.85 - 8.63 (m, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 1H), 8.35 - 8.14 (m, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 1H), 7.43 - 6.73 (m, 3H), 6.72 - 6.56 (m, 1H), 6.17 - 5.96 (m, 1H), 5.60 - 5.27 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.57 (m, 1H), 2.48 - 1.77 (m, 10H); MS (m/z): 462.2 [M+1]⁺, 96%。

實施例 4. (R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲腈 (I-170):



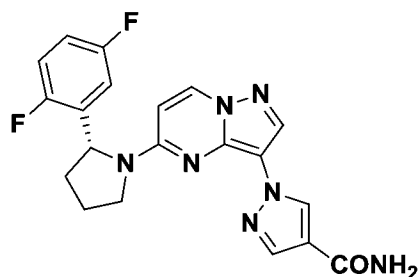
步驟 1. (R)-3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-4-甲腈:



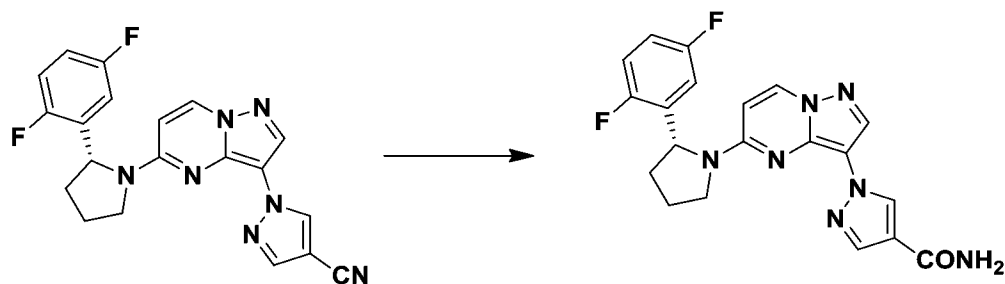
【0263】將 (R)-3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (50 mg, 0.112

mmol)、氰化鋅(8 mg, 0.068 mmol)、三(二亞苄基丙酮)-二鈮(0) (6.2 mg, 0.007 mmol)和1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵(8.1 mg, 0.015 mmol)在DMF (1.2 mL, 脫氣)中之混合物在120°C 攪拌16 h。添加水且混合物用EtOAc (3x)萃取。合併的有機層用水(1x)和鹽水(1x)洗滌、用MgSO₄乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用30-80% AcOEt的己烷溶液之正色譜法然後藉由使用在AmFor 10 mM緩衝液中的20-80% MeCN之反色譜法純化產物, 而於冷凍乾燥後得到呈灰白色固體的產物(22 mg, 49%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 - 9.07 (m)及8.77 (d, J = 7.8 Hz) (1H), 8.65 - 8.54及8.36 - 8.19 (m, 3H), 7.39 - 7.05及6.99 - 6.86 (m, 3H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz)及6.14 - 6.05 (m) (1H), 5.48 - 5.31 (m, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 1H), 2.57 - 2.40 (m, 1H), 2.21 - 1.81 (m, 3H); MS (m/z): 392.2 [M+1]⁺, >99%。

實施例5.(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 (I-173):

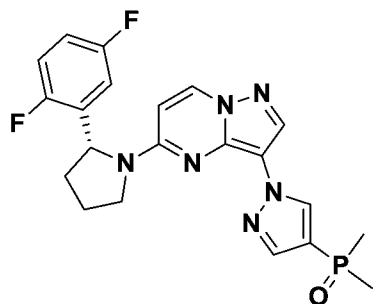


步驟1.(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺:

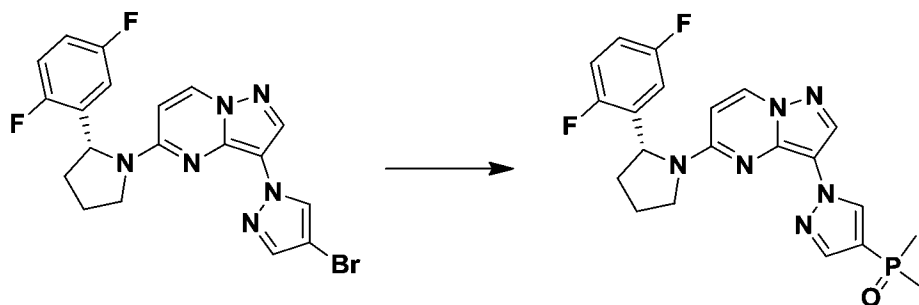


【0264】將 2.5 M NaOH (0.5 mL) 水溶液添加到 (R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲腈 (31 mg, 0.079 mmol) 之乙二醇 (1.6 mL) 混合物中。反應混合物在 100°C 攪拌 16 小時。添加 1N HCl 水溶液 (4 mL)。藉由過濾收集沉澱物並用水洗滌。藉由使用在 AmFor 10 mM 緩衝液中的 5-60% MeCN 之反色譜法純化產物，而於冷凍乾燥後得到呈灰白色固體的產物 (1.7 mg, 5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 - 8.67 (m, 1H), 8.63 - 8.50 及 8.31 - 8.15 (m, 2H), 8.10 - 7.92 (m, 1H), 7.80 - 7.69 及 7.55 - 7.44 及 7.39 - 6.89 (m, 5H), 6.69 - 6.58 及 6.13 - 6.02 (m, 1H), 5.58 - 5.29 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.60 (m, 1H), 2.58 - 2.40 (m, 1H), 2.16 - 1.82 (m, 3H); MS (m/z): 410.1 [M+1]⁺, >99%。

實施例 6. (R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)二甲基氧化膦 (I-174):



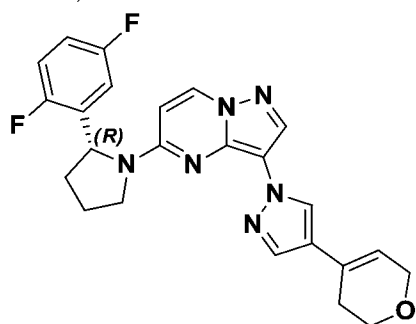
步驟 1. (R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)二甲基氧化膦：



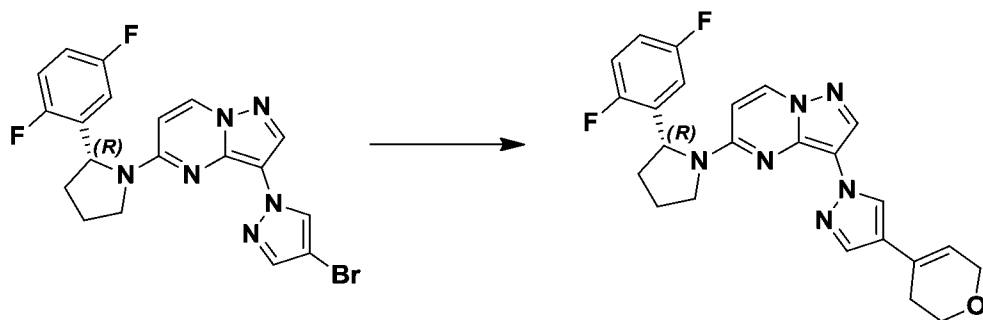
【0265】將二甲基氧化膦(12 mg, 0.154 mmol)的DMF(0.4 mL, 脫氣)溶液添加到(R)-3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(56 mg, 0.126 mmol)、乙酸鈣(1.4 mg, 0.006 mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蔥(Xantphos)(7.2 mg, 0.012 mmol)和K₃PO₄(32 mg, 0.151 mmol)在DMF(0.2 mL, 脫氣)中的混合物。然後反應混合物在150°C(MW)攪拌45分鐘。添加一些水滴且藉由使用在AmFor 10 mM緩衝液中的5-70% MeCN之反色譜法純化產物, 而於冷凍乾燥後得到呈灰白色固體的產物(12.5 mg, 22%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.64 - 8.53及8.14 - 8.06 (m, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 6.91 (m, 2H), 6.71 - 6.58及6.13 - 6.02 (m, 1H), 5.61 - 5.49及5.41 - 5.31 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.85 - 3.57 (m, 1H), 2.56 - 2.38 (m, 1H), 2.15 - 1.82 (m, 3H), 1.76 - 1.56 (m, 6H); MS (m/z): 443.2 [M+1]⁺, >99%。

實施例 7.(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-(4-(3,6-

二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (I-175) :



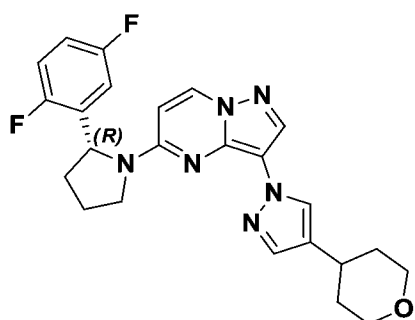
步驟 1. (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 :



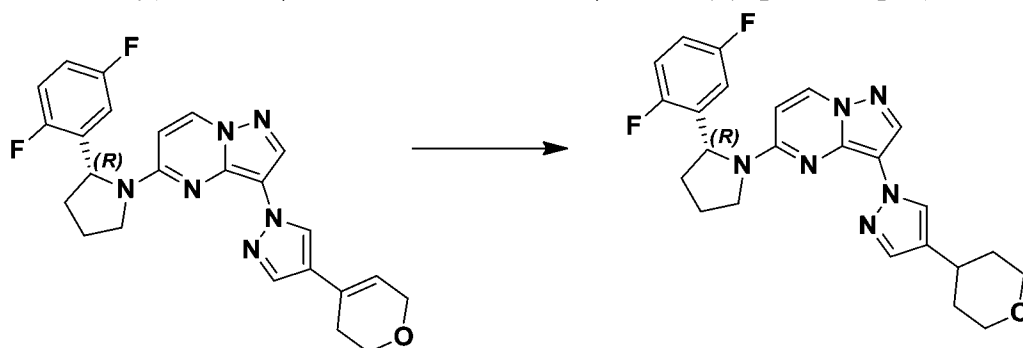
【0266】在N₂氣氛及在85℃及二噁烷和水(4:1；2.25 mL)的脫氣溶液中攪拌(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(100 mg，0.225 mmol)、3,6-二氫-2H-哌喃-4-硼酸頻那醇酯(57 mg，0.270 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (26 mg，0.022 mmol)和Na₂CO₃ (119 mg，1.123 mmol)的混合物18 h。混合物用EtOAc稀釋、用NH₄Cl洗滌、用MgSO₄乾燥、過濾並濃縮。使用0至100%丙酮的己烷溶液梯度來純化殘餘物，而得到呈黃色固體之標題化合物(45 mg，45%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.63 - 7.83 (m, 3H), 7.74 - 7.57 (m, 1H), 7.10 - 6.82 (m, 2H), 6.76 - 6.64 (m, 1H), 6.41 - 6.14 (m, 1H), 6.06

- 5.73 (m, 1H), 5.75 - 5.13 (m, 1H), 4.33 (q, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.99 - 3.58 (m, 4H), 2.56 - 2.26 (m, 3H), 2.17 - 2.02 (m, 3H); MS (m/z): 449.3 $[M+1]^+$, >99%。

實施例 8. (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (I-187)



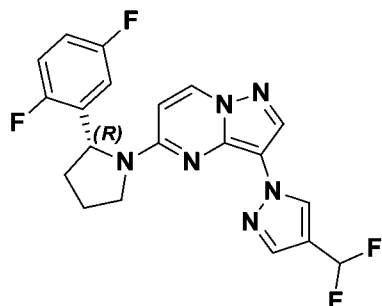
步驟 1. (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶：



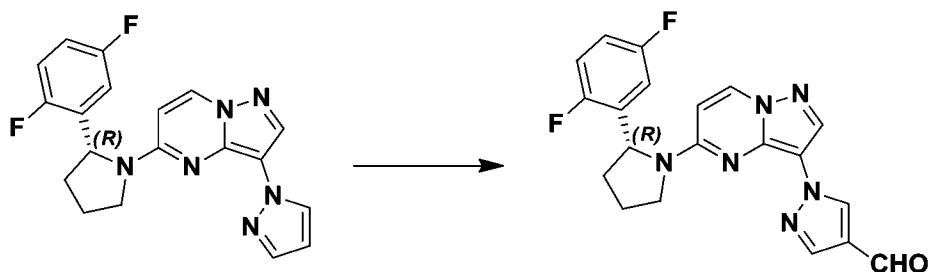
【0267】在小瓶中，將 (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (30 mg, 0.067 mmol) 溶於向其中添加 0.1 mL AcOH 的 MeOH (2 mL) 中。Pd/C (10 重量%，20mg) 和氫氣球裝配到小瓶。混合物攪拌多天，同時根據需要回填氫氣，反應後進行 1 cms (7 分鐘運行)。在與氫氣攪拌 5 天後，發生 60% 的轉化並停止反應。濾出鈀，並蒸發掉溶劑。藉由使

用在 AmFor 中的 40-55% MeCN 之半製備 HPLC 純化產物，而於冷凍乾燥後得到呈灰白色固體的產物 (4.1 mg, 14%)。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 - 8.08 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.11 - 6.68 (m, 3H), 6.42 - 5.79 (m, 1H), 5.72 - 5.09 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.61 (m, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 2.92 - 2.59 (m, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 3H), 1.90 - 1.69 (m, 3H); MS (m/z): 451.3 [M+1]⁺, >99%。

實施例 9. (R)-3-(4-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (I-176):



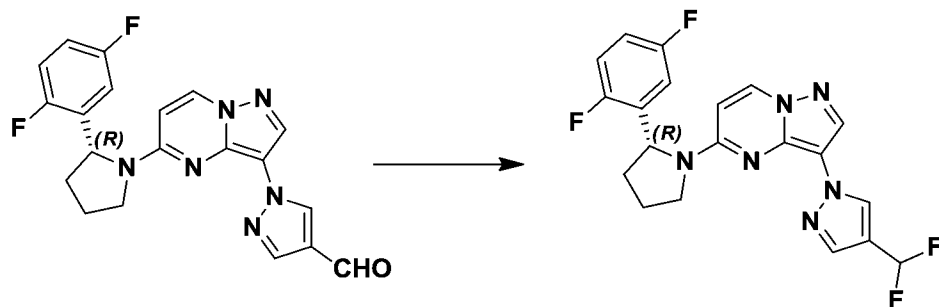
步驟 1. (R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醛:



【0268】向具有磁力攪拌棒的小瓶中填入 DMF (1.7 mL)。然後小瓶在冰浴中冷卻，並滴加 POC13 (0.05 mL, 0.478 mmol)。混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘，然後逐滴添加

(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(5.0 g, 61 mmol)的DMF (1 mL)溶液，歷時5分鐘。然後混合物在70°C攪拌18 h。然後溶液冷卻至0°C，並添加飽和NaHCO₃水溶液直至反應不再呈酸性。所得混合物用EtOAc (3×200 mL)萃取，且萃取物用MgSO₄乾燥並真空濃縮。產物(70.5 mg, 95%)未進一步純化並如是使用。

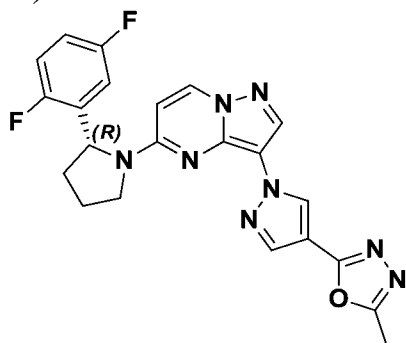
步驟2. (R)-3-(4-(二氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶：



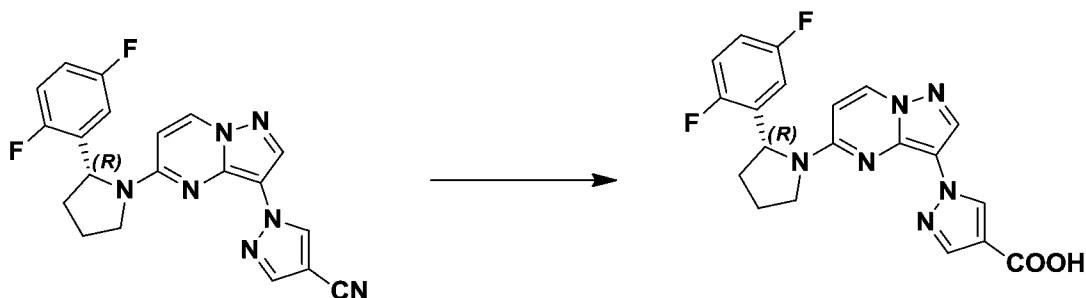
【0269】在0°C，將DAST (26 mg, 0.161 mmol)溶液添加到(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲醛(52.8 mg, 0.134 mmol)的DCM (2 mL)溶液中。反應混合物在室溫攪拌7 h，然後添加額外部分的DAST (53 μL, 3 eq)。反應混合物在室溫攪拌16 h，然後添加額外部分的DAST(90 μL, 5 eq)。反應混合物在室溫攪拌16 h，然後添加額外部分的DAST(180 μL, 10 eq)。然後反應混合物在室溫攪拌16 h。添加水，混合物用DCM (3x)萃取。合併的有機層用MgSO₄乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用30-100% AcOEt的己烷溶液之正色譜法然

後藉由使用在 AmFor 10 mM 緩衝液中的 20-70% MeCN 之反色譜法純化產物，而於冷凍乾燥後得到呈灰白色固體的產物 (16 mg, 28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 - 8.69 (m, 1H), 8.64 - 8.52 (m) 及 8.03 (s) (1H), 8.32 - 8.19 (m, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 1H), 7.41 - 6.89 (m, 4H), 6.70 - 6.58 及 6.12 - 6.02 (m, 1H), 5.51 - 5.30 (m, 1H), 4.03 (dt, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 1H), 2.57 - 2.39 (m, 1H), 2.18 - 1.82 (m, 3H); MS (m/z): 417.2 [$M+1$]⁺, >99%。

實施例 10. (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑- (I-178)



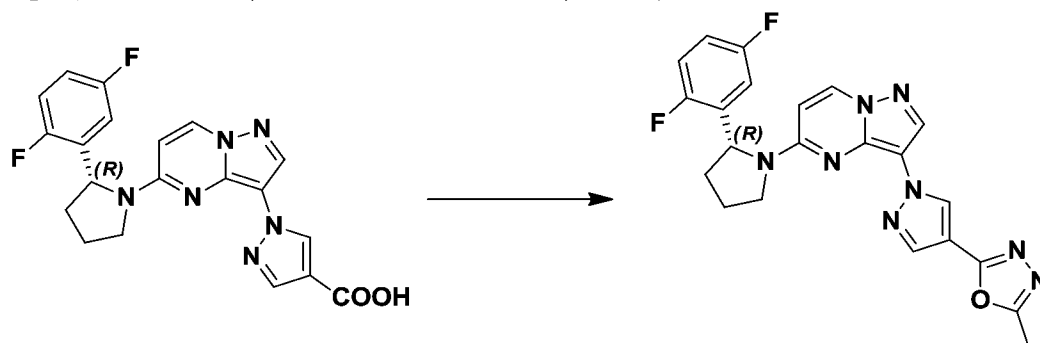
步驟 1. (R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲酸：



【0270】將 2.5 M NaOH (0.5 mL) 水溶液添加到 (R)-1-

(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲腈(31 mg, 0.079 mmol)在乙二醇(1.6 mL)中的混合物。反應混合物在100°C攪拌16 h。添加1N HCl(4 mL)水溶液。藉由過濾收集沉澱物並用水洗滌。藉由使用在AmFor 10 mM緩衝液中的5-60% MeCN之反色譜法純化產物，而於冷凍乾燥後得到呈灰白色固體的產物(6.3 mg, 19%)。

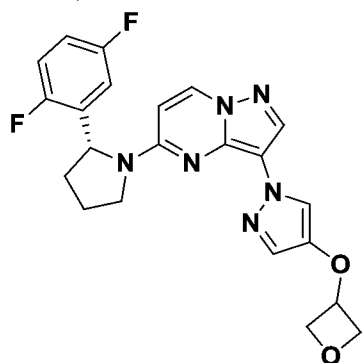
步驟2. (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑：



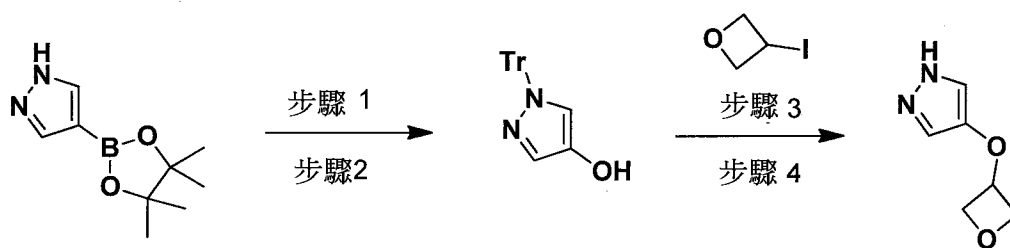
【0271】將HATU(48 mg, 0.126 mmol)添加到(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-甲酸(52 mg, 0.127 mmol)、乙醯肼(14 mg, 0.189 mmol)和DIPEA(44 μ L, 0.253 mmol)的THF(2.5 mL)溶液。反應混合物在室溫攪拌3 h。形成80%所欲中間體(R)-N'-乙醯基-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-卡肼以及甲醯胺副產物。添加Burgess試劑(152 mg, 0.635 mmol)，反應混合物在室溫攪拌2 h。混合物用EtOAc稀釋，然後用水(1x)和鹽水

(1x)洗滌、用 MgSO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用在 AmFor 10 mM 緩衝液中的 10-70% MeCN 之反色譜法純化產物，而於冷凍乾燥後得到呈灰白色固體的產物 (24 mg, 43%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 - 8.97 及 8.84 - 8.74 (m, 1H), 8.65 - 8.56 及 8.45 - 8.15 (m, 3H), 7.40 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 7.9$ Hz) 及 6.17 - 6.05 (m) (1H), 5.55 - 5.33 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.71 - 2.39 (m, 1H), 2.16 - 1.82 (m, 3H); MS (m/z): 449.2 $[\text{M}+1]^+$, >99%。

實施例 11 (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (I-179) :



4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-1H-吡唑 :



【0272】步驟 1：將三苯氯甲烷 (692 mg, 2.48 mmol) 添加到吡唑-4-硼酸頻那醇酯 (401 mg, 2.07 mmol)、吡啶

(0.33 mL, 4.10 mmol)和DMAP(13 mg, 0.11 mmol)之DCM (4 mL)溶液中。反應混合物在室溫攪拌16 h。混合物用DCM稀釋，然後用水(1x)和飽和NH₄Cl水溶液(1x)洗滌、用MgSO₄乾燥、過濾並減壓濃縮。粗產物藉由以己烷研磨純化，而得到灰白色固體(804 mg, 89%)。

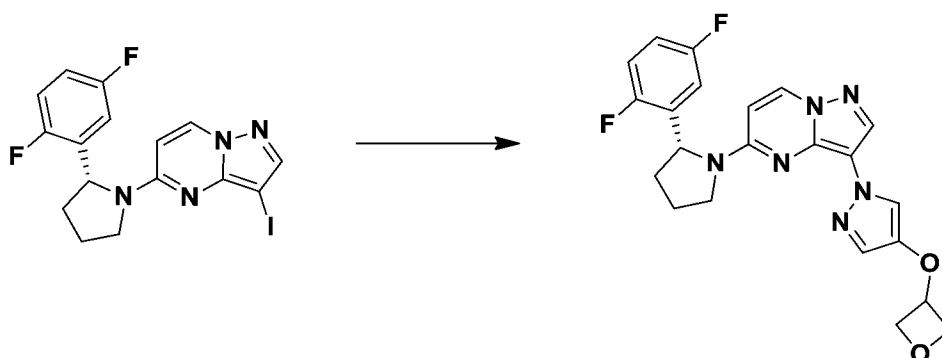
【0273】步驟2：在0°C，將2.5M NaOH水溶液(1.28 mL)和H₂O₂ (30%水溶液, 0.37 mL)的溶液添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-三苯甲基-1H-吡啶(699 mg, 1.6 mmol)的THF溶液。反應混合物在室溫攪拌2 h。添加1N HCl水溶液，混合物用EtOAc (3x)萃取。合併的有機層用MgSO₄乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用0-50% EtOAc的己烷溶液的正色譜法純化產物，而得到呈灰白色固體的1-三苯甲基-1H-吡啶-4-醇(425 mg, 81%)。

【0274】步驟3：在室溫，將3-碘氧雜環丁烷(0.2 mL, 2.27 mmol)添加到1-三苯甲基-1H-吡啶-4-醇(356 mg, 1.09 mmol)和碳酸銨(889 mg, 2.73 mmol)的DMF (5.5 mL)溶液中。反應混合物攪拌64 h。反應混合物用EtOAc稀釋，然後用H₂O (2x)和鹽水(1x)洗滌。有機層用MgSO₄乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用0-30% AcOEt的己烷溶液的正色譜法純化產物，而得到呈白色固體的4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-1-三苯甲基-1H-吡啶(295 mg, 71%)。

【0275】步驟4：在0°C，將TFA添加到4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-1-三苯甲基-1H-吡啶(199 mg, 0.520 mmol)的DCM(2.6 mL)和MeOH (1.3 mL)的溶液。然後反應混合物在

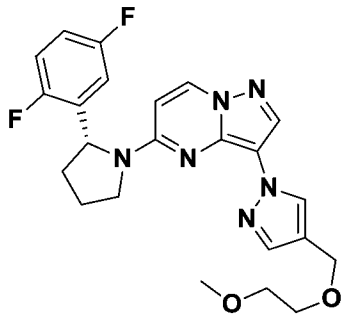
室溫攪拌 1 h。添加飽和 NaHCO₃ 水溶液。混合物用 EtOAc (4x) 萃取。合併的有機層用 MgSO₄ 乾燥、過濾並減壓濃縮。粗製材料如是用於下一步驟。

步驟 1. (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶：

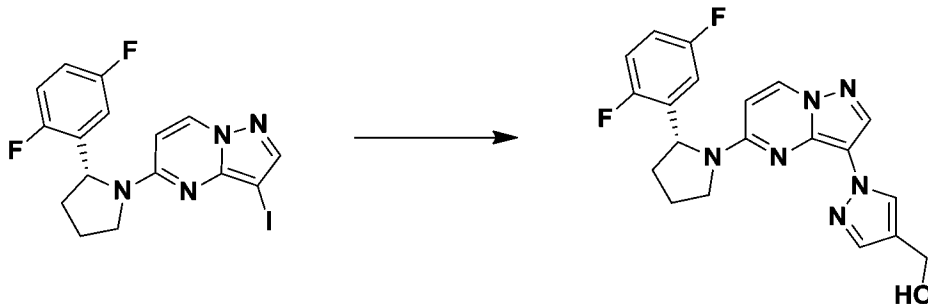


【0276】使用如上製備之 4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-1H-吡唑以實施例 001 中描述的方法製備，而得到呈灰白色固體之所欲產物 (17 mg, 4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 - 8.66 及 8.59 - 8.44 (m, 1H), 8.22 - 8.06 (m, 1H), 7.51 - 7.26 (m, 3H), 7.21 - 6.89 (m, 2H), 6.74 - 6.58 及 6.09 - 5.98 (m, 1H), 5.56 - 5.30 (m, 1H), 5.23 - 5.11 及 4.99 - 4.74 (m, 3H), 4.63 - 4.47 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.82 - 3.57 (m, 1H), 2.56 - 2.37 (m, 1H), 2.12 - 1.83 (m, 3H); MS (m/z): 439.2 [M+1]⁺, >99%。

實施例 12 (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (I-180)：

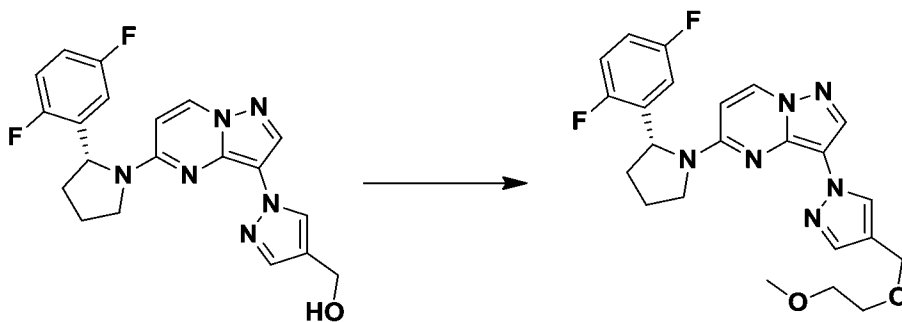


(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲醇：



【0277】使用(1H-吡啶-4-基)甲醇以實施例001中描述的方法製備，而於冷凍乾燥後得到呈淡黃色固體之標題化合物(24 mg, 51%)。

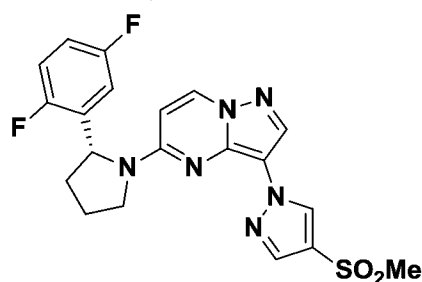
(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶：



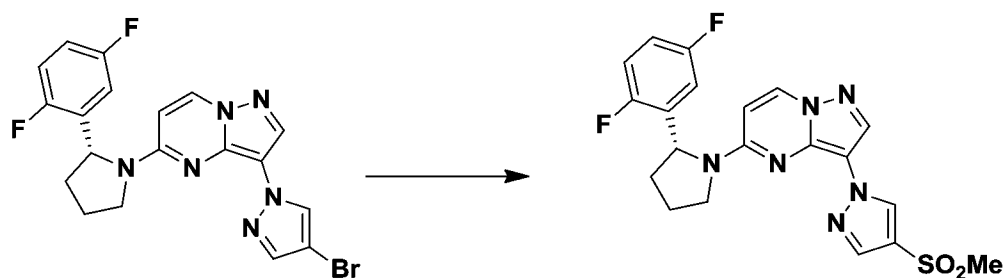
【0278】在0°C，將NaH (7.6 mg, 0.190 mmol)添加到(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲醇(50 mg, 0.126 mmol)的DMF (0.85 mL)溶液中。然後反應混合物在室溫攪拌20分鐘，然

後添加2-溴乙基甲基醚。反應混合物在室溫攪拌16 h。添加水(幾滴以淬滅過量NaH)，然後混合物直接加載到C18上，並藉由使用在AmFor 10mM緩衝液中的5-70% MeCN純化而於冷凍乾燥後得到呈橙色固體之產物(19 mg, 33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, $J = 7.3$ Hz) and 8.61 - 8.51 (m) (1H), 8.48 - 8.36 (m)及7.74 (s) (1H), 8.26 - 8.13 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 6.89 (m, 3H), 6.62 (d, $J = 7.1$ Hz)及6.12 - 5.98 (m) (1H), 5.48 - 5.29 (m, 1H), 4.54 - 4.25 (m, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.82 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.55 - 2.40 (m, 1H), 2.15 - 1.80 (m, 3H); MS (m/z): 455.2 [M+1]⁺, >99%。

實施例 13.(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(甲基磺醯基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (I-181) :

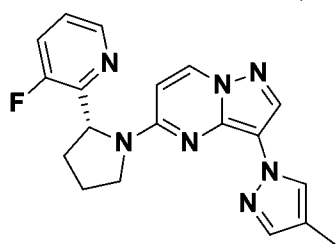


(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(甲基磺醯基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 :



【0279】在小瓶中，用CuI (83 mg, 0.44 mmol)和甲基亞磺酸鈉(46 mg, 0.45 mmol)處理(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(50 mg, 0.11 mmol)的NMP (1.1 mL)溶液。氮氣鼓泡通過反應混合物約1分鐘，然後將密封小瓶中的混合物在140°C油浴中加熱。5 h後，停止加熱並將反應混合物用EtOAc稀釋。將有機層用NH₄OH/水1:2洗滌3x，並將水層用EtOAc萃取3x。有機層用NH₄Cl、鹽水洗滌、用MgSO₄乾燥並濃縮。藉由使用0至40%丙酮的己烷溶液梯度之正相色譜法，並藉由使用在10mM AmForm中的0至100% MeCN梯度的反相色譜法來純化殘餘物，而於冷凍乾燥後得到呈白色固體之標題化合物(11.2 mg, 22%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 0.5H), 8.30 (s, 2H), 8.15 (s, 0.5H), 7.93 (s, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.73 (ddd, J = 8.9, 5.9, 3.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 0.6H), 5.91 (s, 0.4H), 5.61 (s, 0.6H), 5.22 (s, 0.4H), 4.15 - 3.83 (m, 2H), 3.71 (s, J = 4.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.29 - 2.00 (m, 3H); MS (m/z): 445.2 [M+1]⁺, >99%。

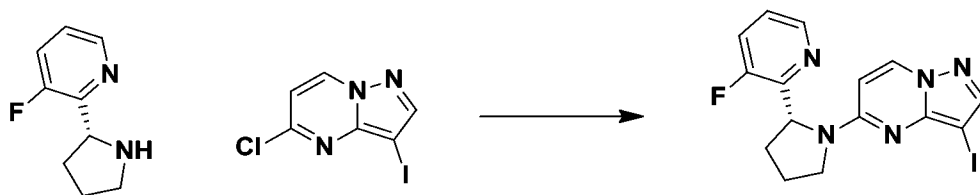
實施例 14 (R)-5-(2-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)-3-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (I-182):



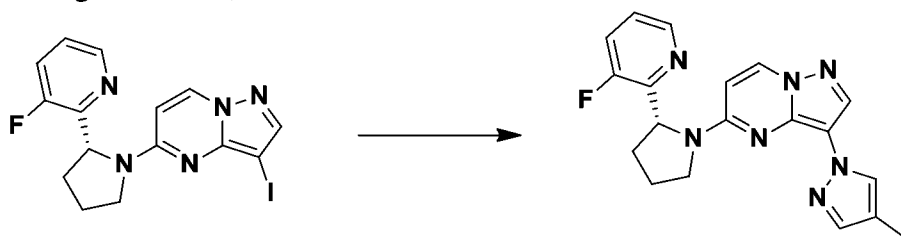
(R)-3-氟-2-(吡咯啉-2-基)吡啶：

【0280】使用3-氟吡啶以實施例002中描述的方法製備，而得到呈無色油之標題化合物(1.06 g，1%)。

(R)-5-(2-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-碘吡啶并[1,5-a]嘧啶：



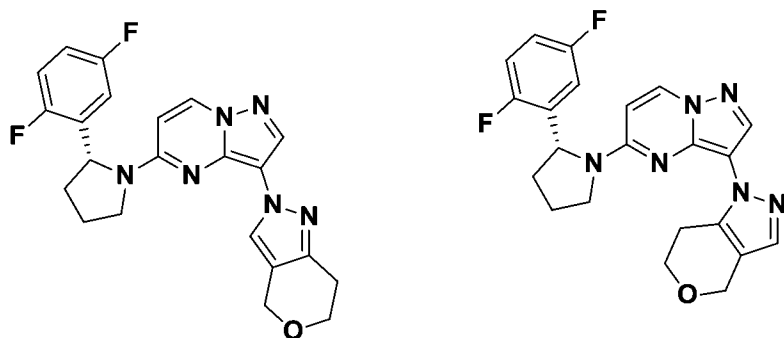
【0281】向(R)-3-氟-2-(吡咯啉-2-基)吡啶(1163 mg，4.302 mmol)和5-氯-3-碘吡啶并[1,5-a]嘧啶(1.76 g，6.298 mmol)的DMF (15 mL)溶液添加DIPEA (4.9 mL，27.99 mmol)。混合物在110°C攪拌1小時，然後冷卻至rt過夜。混合物用AcOEt萃取、乾燥並濃縮。藉由使用0-100%丙酮的己烷溶液的柱色譜法來純化產物。單離出呈橙色油之產物(1.42 g，50%)。



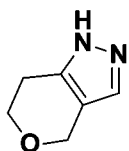
【0282】使用(R)-5-(2-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-碘吡啶并[1,5-a]嘧啶和4-甲基-1H-吡啶以實施例002中描述的方法製備，而於冷凍乾燥後得到呈灰色固體之標題化合物(11.4 mg，43%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.34 - 8.13 (m, 3H), 7.78 (br s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.14 (br s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H),

3.81 - 3.67 (m, 1H), 2.57 - 2.35 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, J = 24.4 Hz, 2H); MS (m/z): 364.2 [M+1]⁺, 98%。

實施例 15 (R)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡啶和(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡啶-(I-183和I-184)：

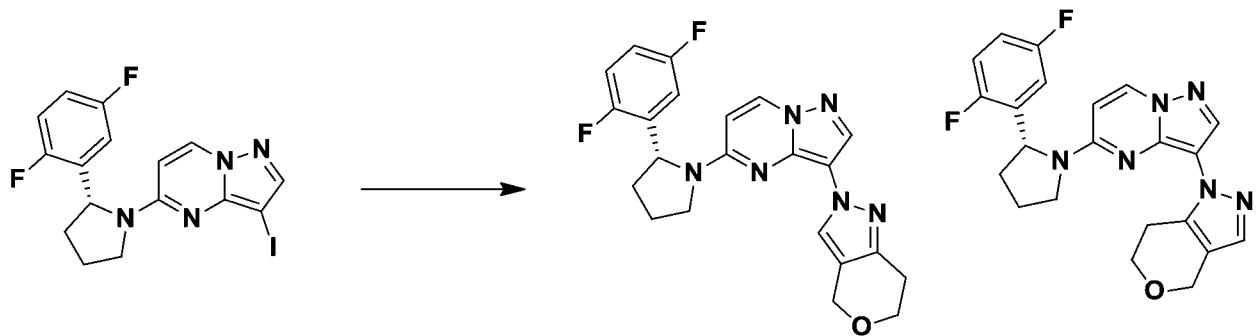


1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡啶：



【0283】如 US-20160185785-A1 中所報導者，進行 1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡啶的合成。

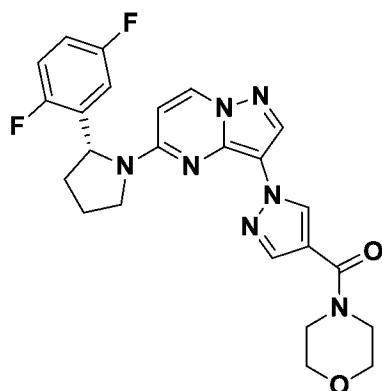
(R)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡啶和(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡啶：



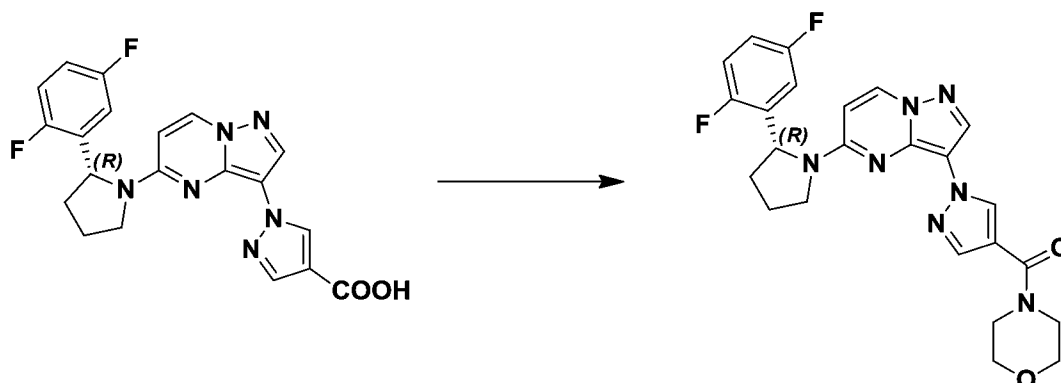
【0284】使用1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡啶以實施例001中描述的方法製備，而於冷凍乾燥後得到呈黃色固體之(R)-2-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡啶(10.6 mg, 18%)：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 - 8.00 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.10 - 6.69 (m, 3H), 6.42 - 5.77 (m, 1H), 5.55 - 5.13 (m, 1H), 4.89 - 4.59 (m, 2H), 4.11 - 3.60 (m, 4H), 2.96 - 2.79 (m, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 1H), 2.27 - 1.95 (m, 3H)；MS (m/z)：423.3 [M+1]⁺，>99%，及於冷凍乾燥後得到呈黃色固體之(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1,4,6,7-四氫哌喃并[4,3-c]吡啶(3.2 mg, 5%)：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.39 - 5.83 (m, 1H), 5.58 - 5.13 (m, 1H), 4.84 - 4.59 (m, 2H), 4.00 - 3.48 (m, 5H), 2.97 - 2.74 (m, 1H), 2.51 - 2.34 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 3H)；MS (m/z)：423.3 [M+1]⁺，>99%。

實施例 16 (R)-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并

[1,5-a] 嘧啶 -3-基)-1H-吡啶 -4-基)(N-嗎啉基)甲酮 (I-185) :



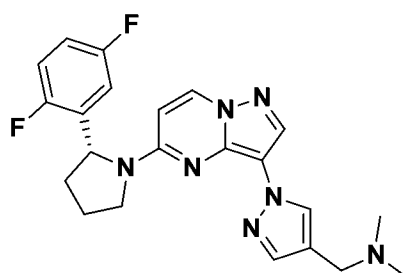
(R)-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶 -1-基)吡啶并 [1,5-a]嘧啶 -3-基)-1H-吡啶 -4-基)(N-嗎啉基)甲酮 :



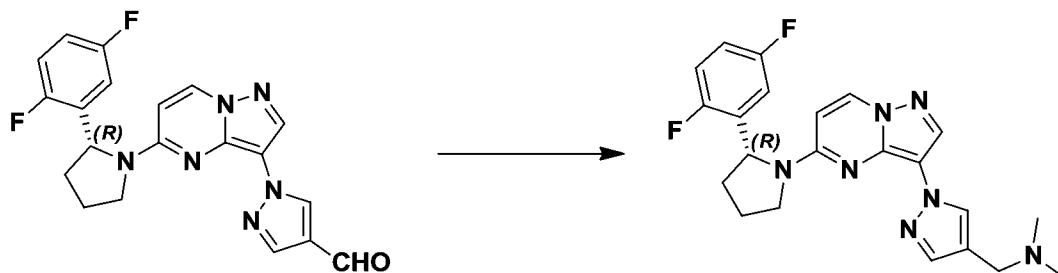
【0285】將 HATU (36 mg, 0.095 mmol) 添加到 (R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶 -1-基)吡啶并 [1,5-a]嘧啶 -3-基)-1H-吡啶 -4-甲酸 (35 mg, 0.085 mmol)、嗎啉 (11 μ L, 0.126 mmol) 和 DIPEA (30 μ L, 0.172 mmol) 的 THF (1.7 mL) 溶液。反應混合物在室溫攪拌 16 h。混合物用 DCM 稀釋，然後用水 (1x) 和鹽水 (1x) 洗滌、用 $MgSO_4$ 乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用在 AmFor 10 mM 緩衝液中的 5-50% MeCN 之反色譜法純化產物，而於冷凍乾燥後得到呈灰白色固體的產物 (15 mg, 37%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 - 8.68 (m, 1H), 8.65 - 8.54 及 8.06 - 7.98 (m, 1H), 8.34

- 8.18 (m, 1H), -7.96 - 7.89 及 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.40 - 6.91 (m, 3H), 6.71 - 6.60 及 6.14 - 6.02 (m, 1H), 5.51 - 5.31 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.79 - 3.52 (m, 9H), 2.58 - 2.39 (m, 1H), 2.13 - 1.83 (m, 3H); MS (m/z): 480.2 [M+1]⁺, >99%。

實施例 17 (R)-1-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基甲胺-(I-186):



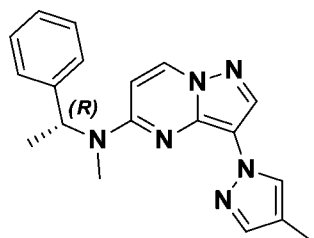
(R)-1-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N,N-二甲基甲胺:



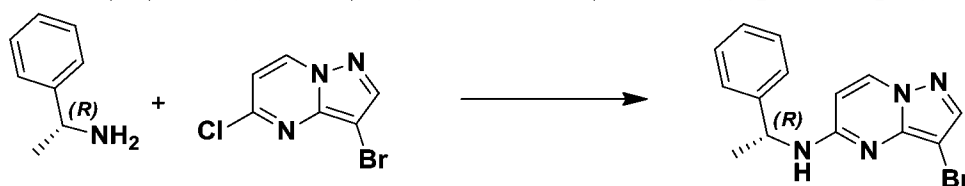
【0286】在室溫，將三乙醯氧基硼氫化鈉(120 mg，0.566 mmol)添加到(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醛(74 mg，0.188 mmol)和二甲胺(2M的THF溶液，0.11 mL，0.22 mmol)的DCM(1 mL)溶液。然後反應混合物攪拌2 h。添加飽和NaHCO₃水溶液。混合物用DCM(3x)萃取。將合併的有機

層用 MgSO_4 乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用在 AmFor 10 mM 緩衝液中的 5-40% MeCN 之反色譜法純化產物，而於冷凍乾燥後得到呈黃色固體的產物 (19 mg, 24%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.61 - 8.50 (m) 及 7.69 (s) (1H) 8.42 - 8.30 (m) 及 8.16 (s) (1H), 7.59 - 7.41 (m, 1H), 7.35 - 6.92 (m, 3H), 6.62 (d, $J = 7.5$ Hz) 及 6.09 - 5.98 (m) (1H), 5.51 - 5.28 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.10 (m, 3H), 2.55 - 2.37 (m, 1H), 2.29 - 1.76 (m, 9H); MS (m/z): 424.2 $[\text{M}+1]^+$, >99%。

實施例 18 (R)-N-甲基-3-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-苯基乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺-(I-195) :



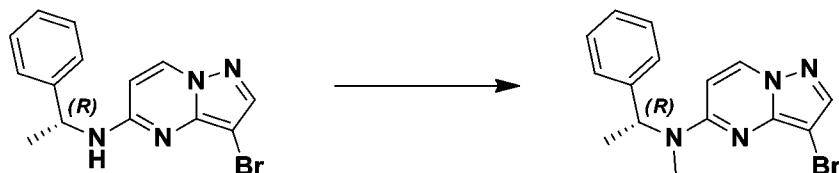
(R)-3-碘-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-胺 :



【0287】將 3-溴-5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 (150 mg, 0.645 mmol)、(R)-1-苯乙胺 (117 mg, 0.968 mmol) 和 DIPEA (0.450 mL, 2.581 mmol) 在 DMF (3.2 mL) 的混合物在 110°C 攪拌 4 h。LCMS 所獲概況非常乾淨。反應混合物直接添加到反相色譜法中，以使用在 AmFor 緩衝液中的 0-100%

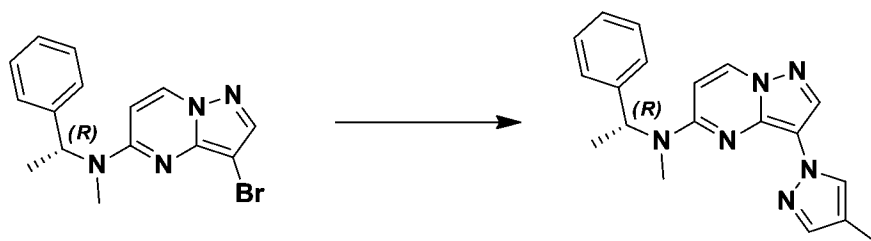
MeCN純化，而得到呈黃色固體之標題化合物。

(R)-3-溴-N-甲基-N-(1-苯基乙基)吡啶并[1,5-a]嘓啶-5-胺：



【0288】將(R)-3-溴-N-(1-苯基乙基)吡啶并[1,5-a]嘓啶-5-胺(135 mg, 0.426 mmol)溶於向其中添加NaH(11 mg, 0.468 mmol)的THF中。反應在rt攪拌30分鐘並添加MeI(0.03 mL, 0.468 mmol)。將額外的NaH(102 mg, 4.256 mmol)，然後MeI(0.78 mL, 1.234 mmol)添加到反應混合物中，並將其於rt攪拌18 h。反應混合物直接添加到反相色譜法中進行純化。將合併的所欲純化份冷凍並凍乾，而得到呈黃色半固體物質的產物。

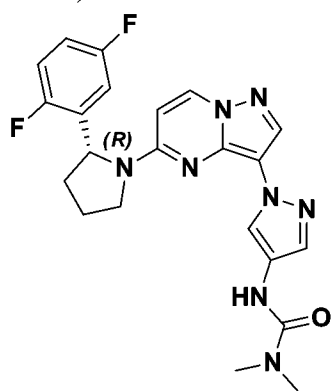
(R)-N-甲基-3-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)-N-(1-苯基乙基)吡啶并[1,5-a]嘓啶-5-胺：



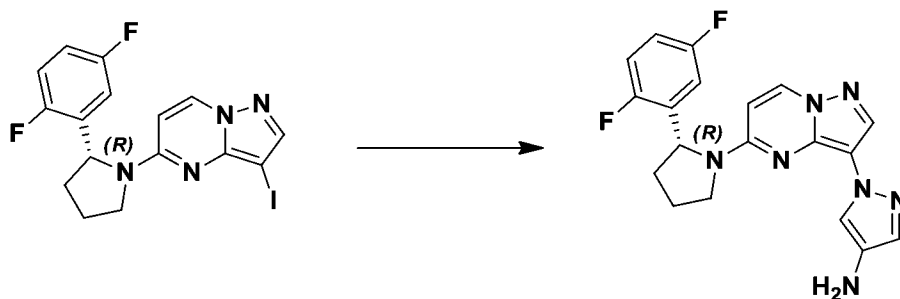
【0289】使用(R)-3-溴-N-甲基-N-(1-苯基乙基)吡啶并[1,5-a]嘓啶-5-胺和4-甲基-1H-吡啶以實施例001中描述的方法製備，而於冷凍乾燥後得到呈黃色固體之標題化合物(32 mg, 24%)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 8.30(s, 1H), 8.25(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.40 -

7.27 (m, 5H), 6.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (m/z): 333.2 $[M+1]^+$, >99%。

實施例 19 (R)-3-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1,1-二甲基脲 (I-197) :

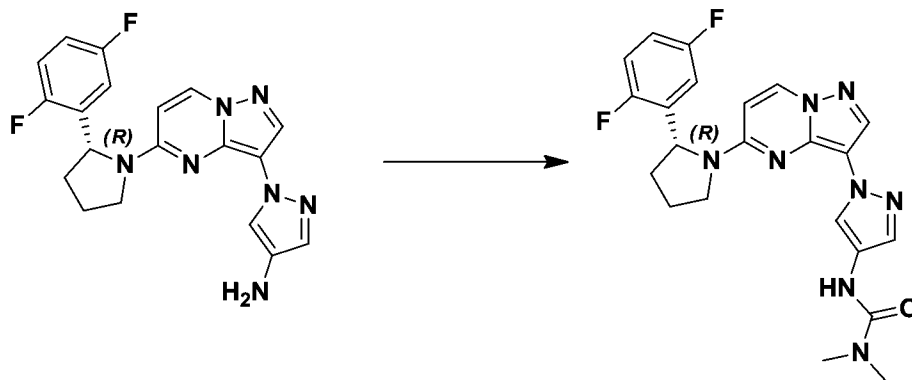


(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-胺 :



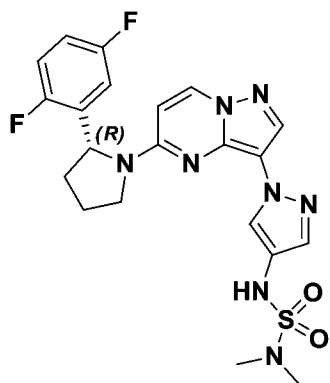
【0290】使用 1H-吡唑-4-胺以實施例 001 中描述的方法製備，而得到呈黃色油之標題化合物 (68 mg, 76%)。

(R)-3-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1,1-二甲基脲 :

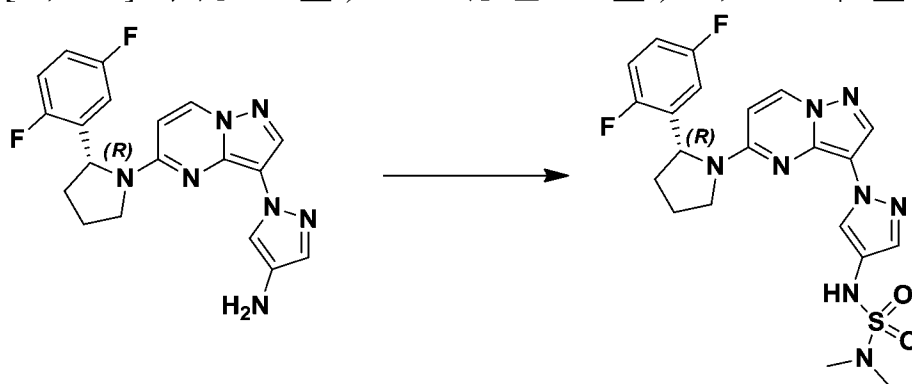


【0291】將(R)-1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-胺 (34 mg, 0.076 mmol)和三乙胺(0.02 mL, 0.152 mmol)溶於無水CH₂Cl₂(0.8 mL)中，並使用注射器向混合物滴加二甲基胺甲醯氯(40 uL, 0.455 mmol)。混合物在室溫攪拌48小時。將整體濃縮並藉由使用丙酮的己烷溶液的柱色譜法來純化產物，而於冷凍乾燥後得到淺棕色固體(9 mg, 26%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 1H), 7.14 - 6.78 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 5.84 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.14 - 3.90 (m, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.16 - 1.91 (m, 3H)；MS (m/z)：453.3 [M+1]⁺，>97%。

實施例 20 (R)-N-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,1-二甲基磺醯脲 (I-198)：

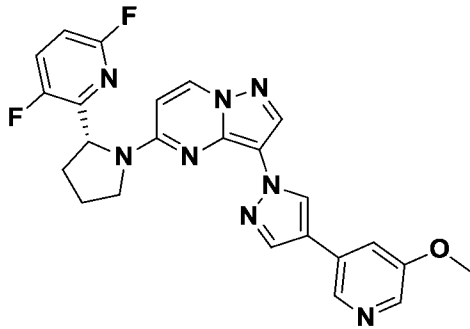


(R)-N-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1,1-二甲基磺醯脲：

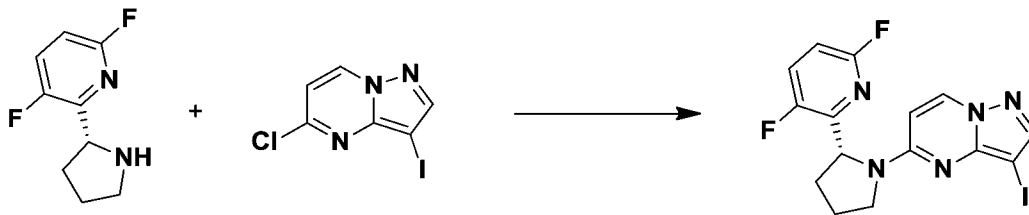


【0292】使用二甲基胺磺醯氯以實施例019中描述的方法製備，而於冷凍乾燥後得到呈白色固體之標題化合物 (26.7 mg, 68%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (br s, 0.5H), 8.33 - 8.09 (m, 2H), 7.86 (br s, 0.5H), 7.56 (s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 1H), 6.39 - 5.64 (m, 2H), 5.62 - 5.13 (m, 1H), 4.16 - 3.60 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.60 - 2.42 (m, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 3H)；MS (m/z)：489.3 [M+1]⁺，>97%。

實施例 21.(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (I-206)：

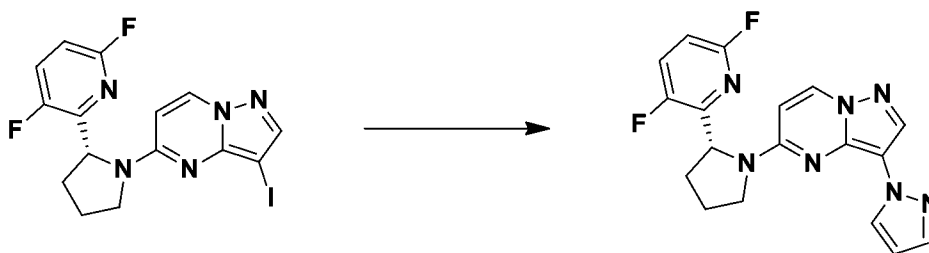


(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-碘吡啶并[1,5-a]嘧啶：



【0293】(R)-3,6-二氟-2-(吡咯啉-2-基)吡啶(10.3 g, 0.04 mol)、5-氯-3-碘吡啶并[1,5-a]嘧啶(6.8 g, 0.04 mol)和DIPEA(26 mL, 0.15 mol)在DMF(370 mL)的混合物在20℃攪拌3天。將混合物緩慢滴加到冰/水1:1(2L)中，並將固體弄碎。水相用EtOAc萃取並用水洗滌3x。有機相用MgSO₄乾燥、過濾並濃縮。合併殘餘物二者，並藉由使用0至15%丙酮的己烷溶液梯度的正相色譜法純化，而得到呈灰白色固體的標題化合物(11.2 g, 71%)。

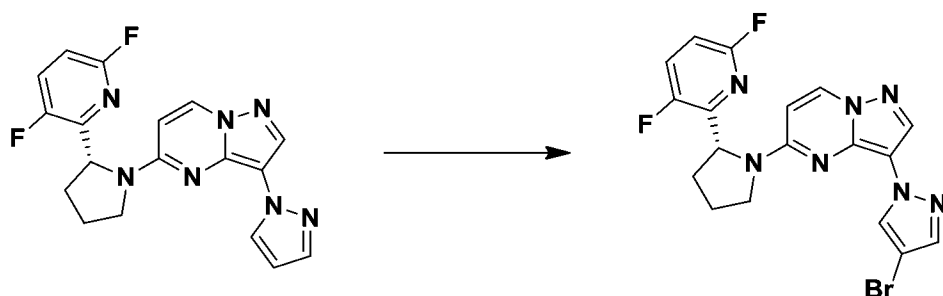
(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-(1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶：



【0294】使用(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-

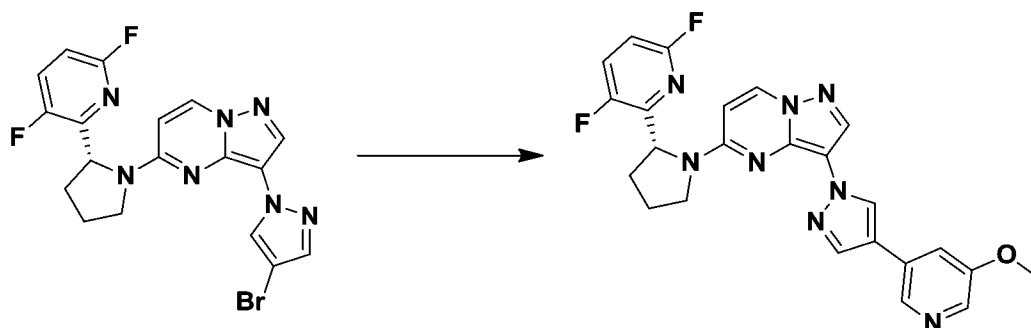
基)-3-碘吡啶并[1,5-a]嘧啶及1H-吡啶以實施例001中描述的方法製備，而得到呈白色固體之標題化合物(39 mg，45%)。

(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶：



【0295】將NBS (18.9 mg，0.11 mmol)添加到(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)-3-(1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(39 mg，0.11 mmol)的MeCN (3 mL)溶液中。混合物於室溫攪拌2 h。將混合物濃縮並藉由使用0至60%丙酮的己烷溶液梯度的正相色譜法來純化殘餘物，而得到呈黃色固體的標題化合物(45 mg，95%)。

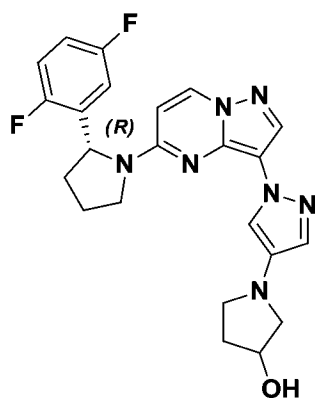
(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)-3-(4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶：



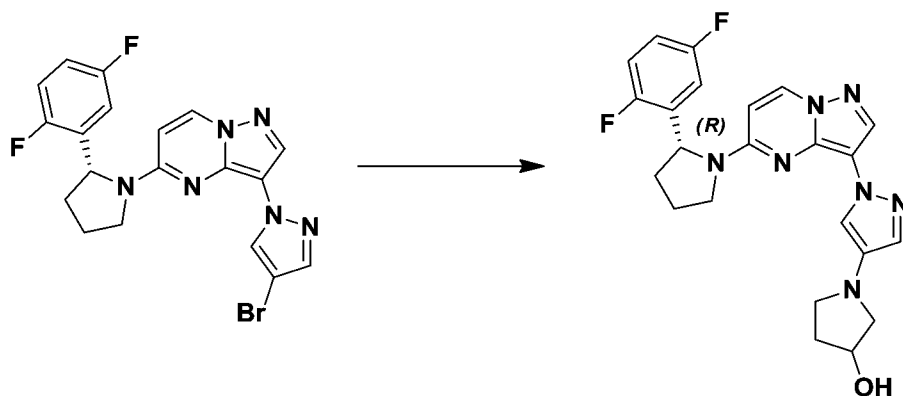
【0296】將(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(26 mg，0.06 mmol)、Cs₂CO₃ (57 mg，0.17 mmol)、Pd(dppf)Cl₂.DCM

(4.7 mg, 0.006 mmol)和3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(21 mg, 0.09 mmol)填入密封管中。填入脫氣的二噁烷/水(5/1) (0.7 mL)，且反應在130 °C加熱2小時。將反應混合物濃縮，並藉由使用0-100%丙酮的己烷溶液的正相色譜法以及藉由使用在10 mM AmForm中的35至55% MeCN梯度的製備型HPLC純化，而於冷凍乾燥後得到呈白色固體之化合物(10.8 mg, 39%)。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.71 - 6.62 (m, 1H), 6.35 - 6.25 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 3H); MS (m/z): 475.2 [M+1]⁺, >99%。

實施例 22. 1-(1-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇 (I-208) :

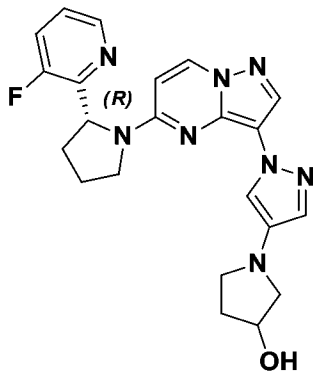


1-(1-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡咯啶-3-醇 :

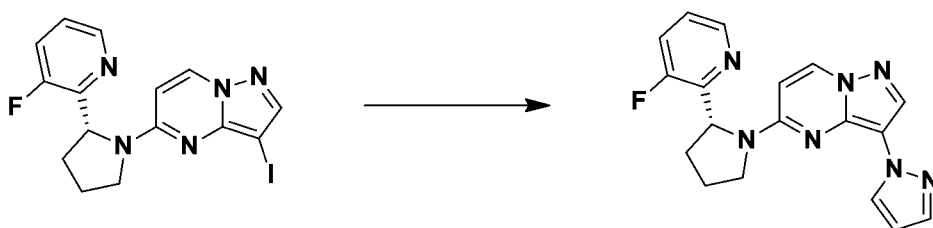


【0297】在烘箱乾燥的小瓶中填入CuI (5 mg, 0.027 mmol)、(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (20 mg, 0.045 mmol)、K₃PO₄ (29 mg, 0.135 mmol)、DMPAO (8 mg, 0.040 mmol) 和吡咯啉-3-醇 (16 mg, 0.180 mmol)。將小瓶抽空並用N₂回填，並添加DMSO (1 mL)。反應混合物脫氣5分鐘。反應在100℃攪拌36小時。混合物用AcOEt萃取，並用水和鹽水洗滌、乾燥並濃縮。藉由使用0-100%丙酮的己烷溶液的柱色譜法純化產物。將產物濃縮並從MeCN和水中凍乾，而得到呈灰白色固體之所欲化合物 (5.24 mg, 26%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.40 - 8.05 (m, 2H), 7.90 - 7.38 (m, 1H), 7.16 - 6.64 (m, 4H), 6.45 - 4.99 (m, 2H), 4.62 - 3.54 (m, 4H), 3.47 - 2.77 (m, 2H), 2.58 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 1.93 (m, 5H); MS (m/z): 452.2 [M+1]⁺, >99%。

實施例 23.1-(1-(5-((R)-2-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡咯啉-3-醇 (I-209) :

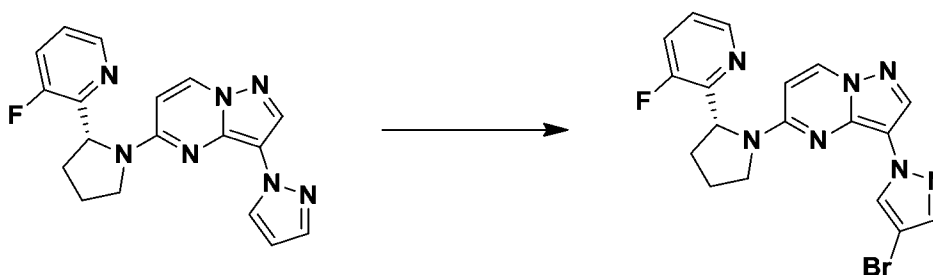


(R)-5-(2-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)-3-(1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶：



【0298】使用1H-吡唑以實施例014中描述的方法製備，而得到呈裸色固體之標題化合物(115 mg，54%)。

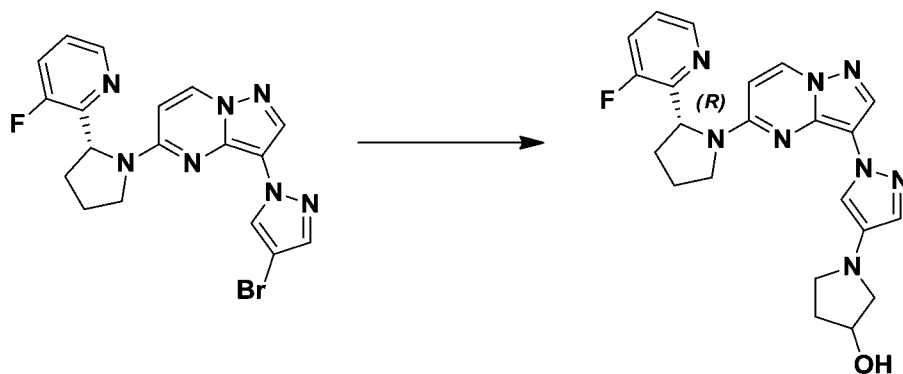
(R)-3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(2-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶：



【0299】將NBS (58 mg，0.326 mmol)添加到(R)-5-(2-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)-3-(1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(110 mg，0.315 mmol)的MeCN (3 mL)溶液中。混合物於室溫攪拌2 h。將反應混合物用EtOAc稀釋，然後用飽和亞硫酸氫鈉水溶液和水/鹽水(1:1)洗滌、用MgSO₄乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用30-100% AcOEt的己烷

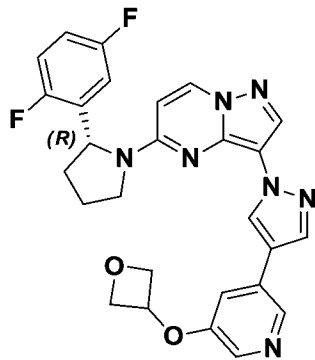
溶液的正色譜法來純化產物，而得到呈灰白色固體的產物 (81 mg, 60%)。

1-(1-(5-((R)-2-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡咯啉-3-醇：

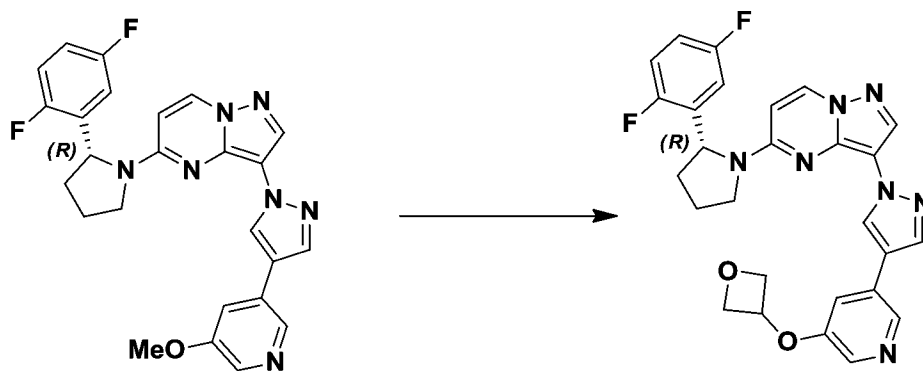


【0300】自(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(3-氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶以實施例022中描述的方法製備，而於冷凍乾燥後得到呈黃色固體之標題化合物(5.4 mg, 36%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 - 7.93 (m, 3H), 7.63 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.07 (m, 2H), 6.37 - 6.15 (m, 1H), 5.88 - 5.56 (m, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.15 - 3.57 (m, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.57 - 2.43 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, J = 6.6 Hz, 2H), 2.19 - 1.99 (m, 3H)；MS (m/z)：435.3 [M+1]⁺，>99%。

實施例 24.(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(5-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (I-214)：



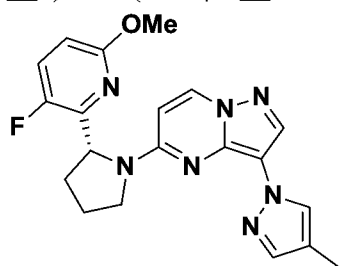
(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(5-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶：



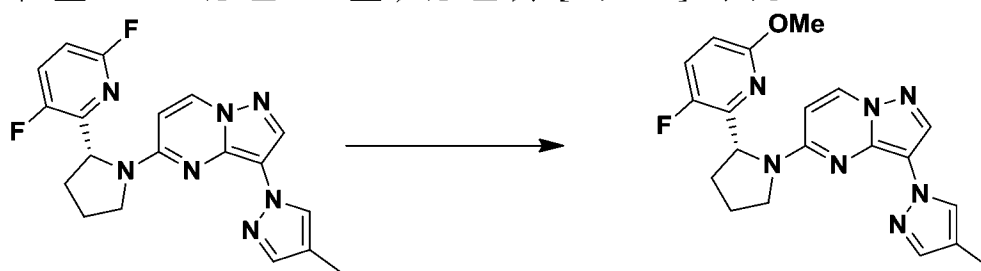
【0301】在 -78°C ，向(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(10 mg, 0.021 mmol)的DCM (0.5 mL)溶液添加 BBr_3 的DCM 1M (30 μL , 0.030 mmol)溶液。混合物回溫至rt並在相同溫度下攪拌7天以達成70%的轉化率。反應用甲醇稀釋並在rt攪拌。第二天早晨，濃縮反應，殘餘物在未經進一步純化下使用。向上述(R)-5-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-醇(9.7 mg, 0.02 mmol)的DMF (2 mL)溶液添加 K_2CO_3 (60 mg, 0.44 mmol)和3-碘氧雜環丁烷 (20 μL , 0.05 mmol)。混合物於 150°C 油浴中攪拌1h。將反應混合物用

EtOAc稀釋，並用水洗滌3次；有機相用MgSO₄乾燥、過濾並減壓濃縮。藉由使用10至100%丙酮的己烷溶液梯度的正快速色譜法以及藉由使用在10 mM AmForm中的35至55% MeCN梯度的製備型HPLC來純化殘餘物，而於冷凍乾燥後得到呈灰白色固體的標題化合物(1.1 mg, 10%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.89 - 8.10 (m, 4H), 8.00 - 7.78 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 1H), 6.79 - 6.67 (m, 1H), 6.43 - 6.13 (m, 1H), 5.94 - 5.56 (m, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 5.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.88 - 4.81 (m, 2H), 4.08 - 3.61 (m, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.26 - 2.01 (m, 3H); MS (m/z): 516.1 [M+1]⁺, >99%。

實施例 25.(R)-5-(2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (I-216):



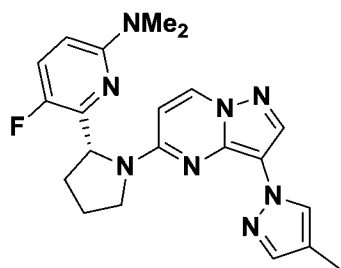
(R)-5-(2-(3-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶:



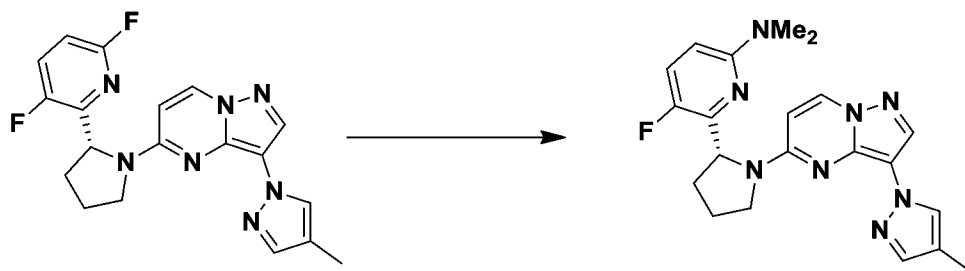
【0302】在小瓶中添加MeOH (1 mL, 向其中添加Na

金屬 (8 mg))。其在 N₂ 下攪拌直至澄清溶液。將該溶液的 0.25 mL 的分裝物添加到 (R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)-3-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)吡啶并 [1,5-a] 嘧啶 (16.7 mg, 0.044 mmol) 的 MeOH (1 mL) 溶液，且混合物在 100 °C 攪拌 2 天。將整體濃縮並在使用丙酮的己烷溶液的正快速色譜法上及藉由使用在 AmFor 中之 0-100% MeCN 溶液的反色譜法洗脫產物。產物凍乾，而得到呈灰白色固體之標題化合物 (7.28 mg, 42%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 - 8.14 (m, 2H), 8.10 - 7.86 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.66 - 6.48 (m, 1H), 6.30 - 5.91 (m, 1H), 5.73 - 5.20 (m, 1H), 4.09 - 3.76 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.60 - 2.36 (m, 2H), 2.23 - 2.04 (m, 5H); MS (m/z): 394.2 [M+1]⁺, >99%。

實施例 26 (R)-5-氟-N,N-二甲基-6-(1-(3-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-5-基)吡咯啶-2-基)吡啶-2-胺 (I-217):

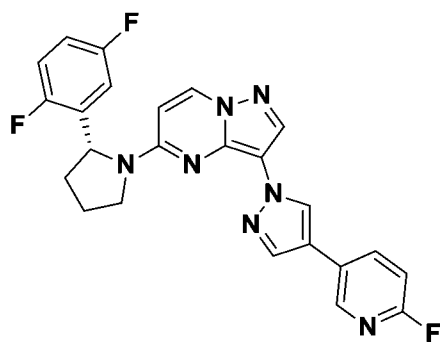


(R)-5-氟-N,N-二甲基-6-(1-(3-(4-甲基-1H-吡啶-1-基)吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-5-基)吡咯啶-2-基)吡啶-2-胺：



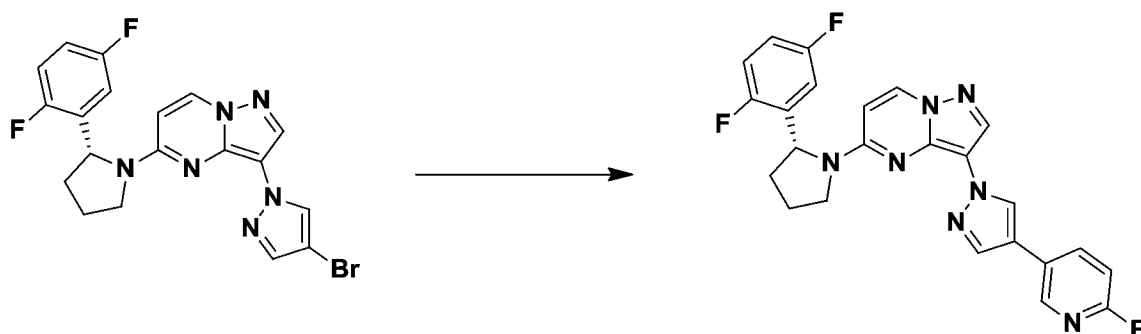
【0303】在小瓶中添加(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(16.7 mg, 0.044 mmol)的DMF (1 mL)溶液，向其中添加二甲胺(2M, 0.05 mL, 0.096 mmol)。此在N₂下在140°C攪拌過夜。將整體直接添加到反色譜柱中，並使用在Amfor中的0-100%MeCN純化產物。產物凍乾，而得到灰白色固體(14 mg, 79%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 - 8.14 (m, 2H), 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.36 - 6.20 (m, 1.7H), 6.02 - 5.95 (m, 0.3H), 5.72 - 5.63 (m, 0.7H), 5.22 - 5.16 (m, 0.3H), 4.05 - 3.67 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.58 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.02 (m, 5H)；MS (m/z)：407.3 [M+1]⁺，>99%。

實施例027 (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(6-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (I-219)：



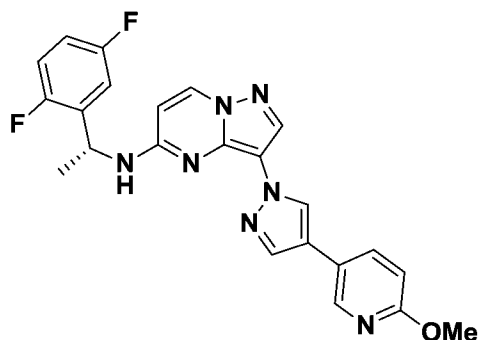
(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(6-氟吡啶-

3-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶：

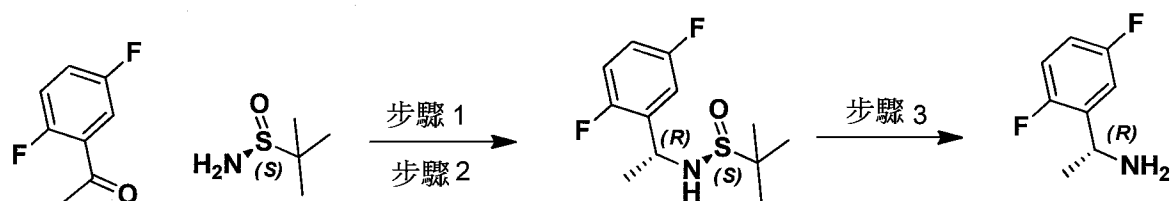


【0304】在 100 °C，將 (R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (100 mg, 0.225 mmol)、(6-氟吡啶-3-基)硼酸 (71 mg, 0.449 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (26 mg, 0.022 mmol) 和 Na₂CO₃ (71 mg, 0.674 mmol) 的混合物在 N₂ 氣氛下且在二噁烷和水 (4:1; 2 mL) 的脫氣溶液中攪拌 18 小時。混合物用 EtOAc 稀釋、用水洗滌、用 MgSO₄ 乾燥、過濾並濃縮。藉由使用 0 至 100% 丙酮的己烷溶液梯度的正相色譜法然後藉由使用在 AmFor 10 mM 緩衝液中之 0-100% MeCN 的反色譜法來純化殘餘物，且產物凍乾至乾。單離出呈灰白色固體之產物 (57.2 mg, 55%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.91 - 7.71 (m, 6H), 7.16 - 6.67 (m, 4H), 6.44 - 5.82 (m, 1H), 5.75 - 5.13 (m, 1H), 4.15 - 3.60 (m, 2H), 2.60 - 2.42 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 3H); MS (m/z): 462.3 [M+1]⁺, >96%。

實施例 28. (R)-N-(1-(2,5-二氟苯基)乙基)-3-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-胺 (I-220)：



(R)-1-(2,5-二氟苯基)乙胺：



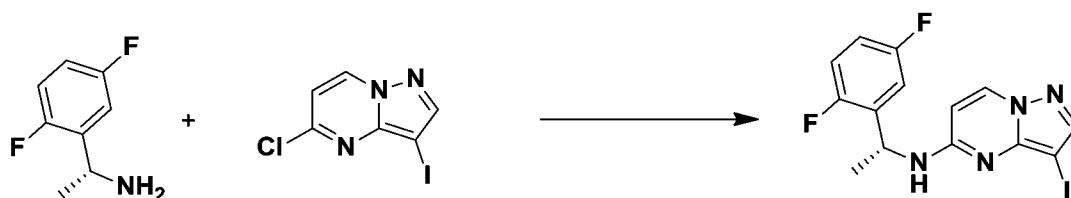
【0305】步驟1：在室溫及氮氣下，向含1-(2,5-二氟苯基)乙酮(910 mg, 5.828 mmol)的RBF中添加THF (14 mL)，然後添加(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1060 mg, 8.743 mmol)和乙醇鈦(1.83 mL, 8.743 mmol)。混合物在70 °C油浴中攪拌20 h，反應後進行TLC和LCMS。燒瓶用冰水浴冷卻，添加飽和NH₄Cl水溶液(250 mL，白色固體形成)；用EtOAc稀釋、超聲處理，並藉由過濾除去固體。濾液用EtOAc稀釋、用水和鹽水洗滌。有機層用MgSO₄乾燥、過濾並蒸發溶劑，而給出黃色油(1.45 g)。

【0306】步驟2：在氮氣下及圓底燒瓶中，將(S,E)-N-(1-(2,5-二氟苯基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1470 mg, 3.401 mmol)溶於THF (13 mL)。混合物在-78 °C冷卻並緩慢滴加Super-H (4.1 mL, 4.08 mmol)(溫度從未達到高於-70 °C)。混合物在-78 °C攪拌。2小時後，LCMS顯示完全轉化為似乎僅1種產物。混合物用飽和NH₄Cl淬滅，並用

AcOEt萃取。粗製材料(1.63 g)如是用於下一步驟。NMR分析顯示10.2 : 1比的非對映異構體(dr)。

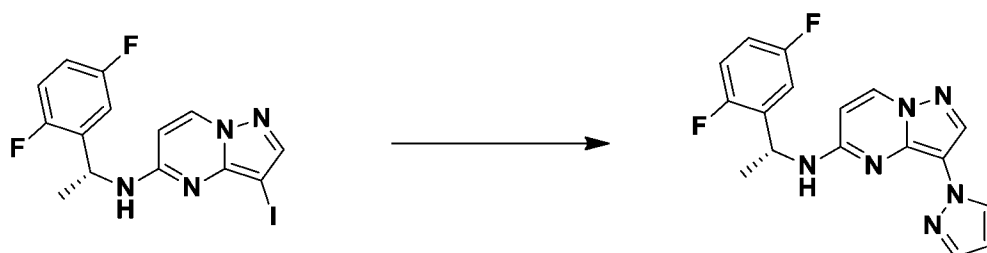
【0307】步驟3: 向(S)-N-((R)-1-(2,5-二氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1638 mg, 6.268 mmol)的甲醇(30 mL)溶液添加HCl (6.3 mL, 25 mmol) (4N, 在二噁烷中)。混合物於0°C攪拌60分鐘並濃縮之。將整體分配在HCl 1N和AcOEt之間, 並收集水層。有機層用1M HCl萃取3次。將合併的水層用NH₄OH鹼化, 並將整體用新鮮的AcOEt萃取。將合併的有機層乾燥(MgSO₄)並濃縮, 而得到呈黃色油之(R)-1-(2,5-二氟苯基)乙胺(990 mg, 在3步驟中總共90%)。

(R)-N-(1-(2,5-二氟苯基)乙基)-3-碘吡啶并[1,5-a]嘓啶-5-胺:



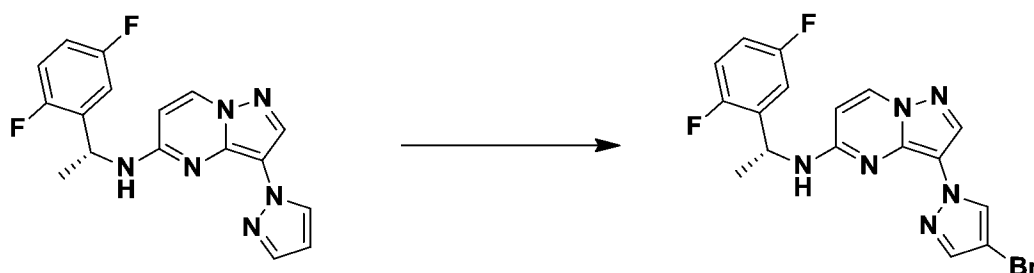
【0308】自(R)-1-(2,5-二氟苯基)乙胺和5-氯-3-碘吡啶并[1,5-a]嘓啶以實施例001中描述的方法製備, 而得到呈橙色油之標題化合物(713 mg, 33%)。

(R)-N-(1-(2,5-二氟苯基)乙基)-3-(1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘓啶-5-胺:



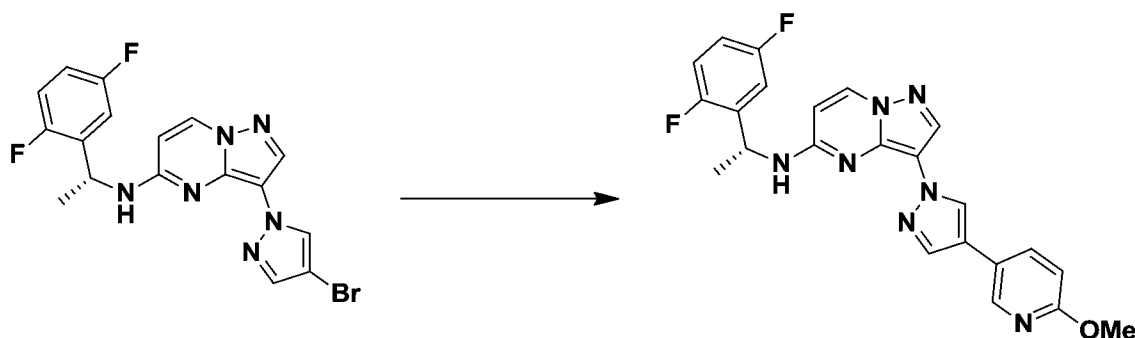
【0309】自(R)-N-(1-(2,5-二氟苯基)乙基)-3-碘吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-胺並使用1H-吡啶以實施例001中描述的方法製備，而得到呈橙色蠟狀固體之標題化合物(138.8 mg，33%)。

(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-N-(1-(2,5-二氟苯基)乙基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-胺：



【0310】將NBS (80 mg，0.448 mmol)添加到(R)-N-(1-(2,5-二氟苯基)乙基)-3-(1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-胺(139 mg，0.408 mmol)的MeCN (4 mL)溶液中。混合物於室溫攪拌1 h。LCMS表明完全轉化。濃縮混合物，藉由使用0至100%丙酮的己烷溶液梯度之正相色譜法來純化殘餘物，而得到呈黃色固體之標題化合物(181 mg，100%)。

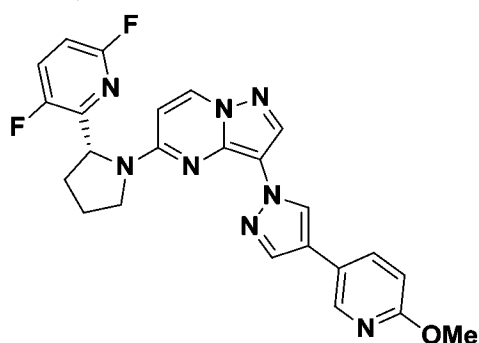
(R)-N-(1-(2,5-二氟苯基)乙基)-3-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-胺：



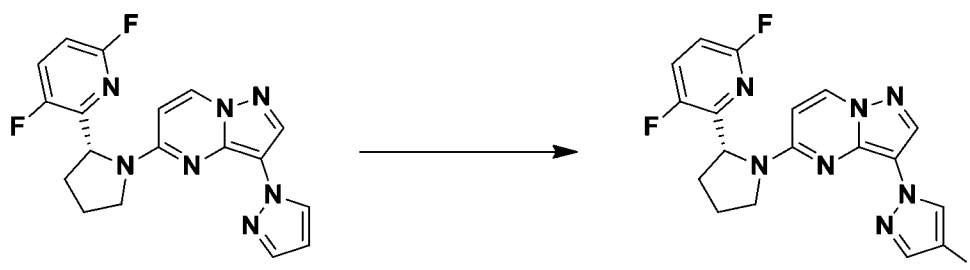
【0311】自(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-N-(1-(2,5-二氟苯基)乙基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-胺並使用2-甲氧基-5-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶以實施例027中描述的方法製備，而於冷凍乾燥後得到呈灰白色固體之標題化合物(12.0 mg, 28%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.8, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.49 - 5.39 (m, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (m/z): 448.3 [M+1]⁺, >99%。

實施例29.(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)-3-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (I-221):

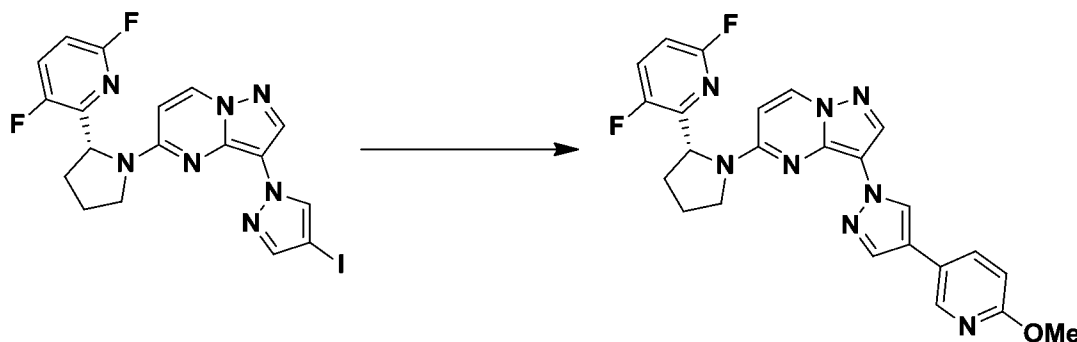


(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)-3-(4-碘-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶:



【0312】將NIS (18.9 mg, 0.11 mmol)添加到(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-(1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(39 mg, 0.11 mmol)的MeCN (3 mL)溶液中。混合物在室溫攪拌7天。濃縮混合物，並藉由使用10至60%丙酮的己烷溶液梯度的正相色譜法來純化殘餘物，而得到呈黃色固體之標題化合物(157 mg, 44%)。

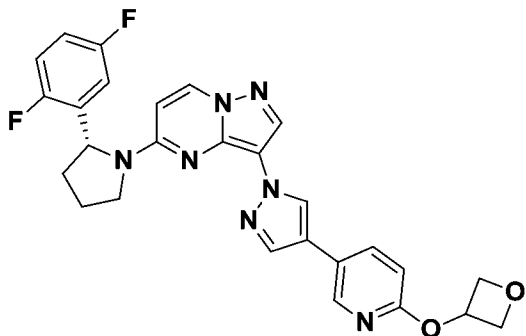
(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶：



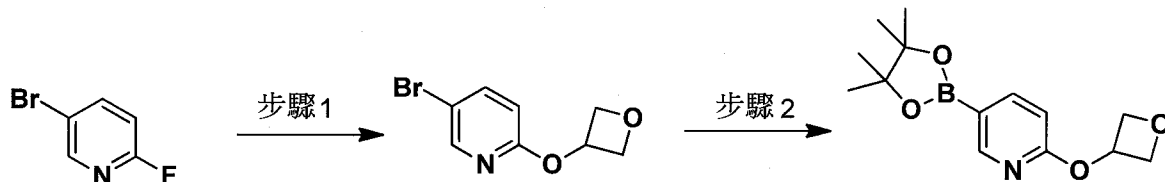
【0313】自(R)-5-(2-(3,6-二氟吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)-3-(4-碘-1H-吡啶-1-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶和2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶以實施例027中描述的方法製備，而得到呈灰白色固體之標題化合物(6.68 mg, 19%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.78 - 8.68 (m, 1H), 8.58 - 8.44 (m, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 1H), 5.62 - 5.56 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H); MS (m/z): 475.3

[M+1]⁺, >99%。

實施例 30.(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (I-223) :



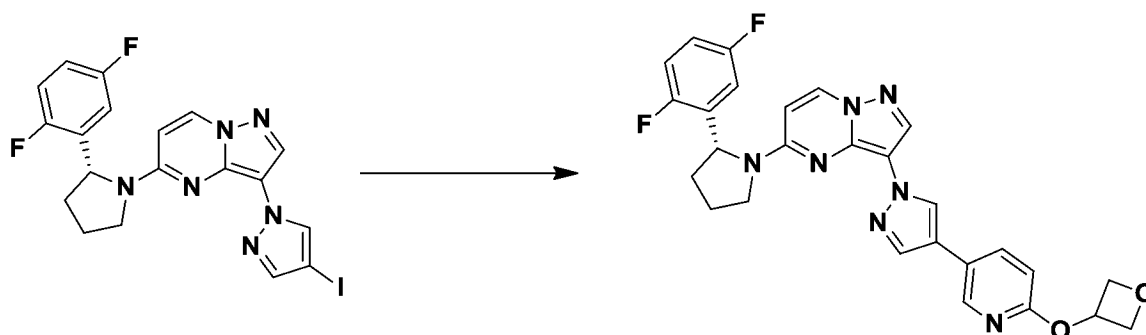
2-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶 :



【0314】步驟 1: 在氮氣及 25°C 下向氧雜環丁烷-3-醇 (1.26 g, 17.046 mmol) 的 DMF (30 mL) 溶液中, 以 5 分鐘分批添加氫化鈉 (60%, 727 mg, 18.183 mmol)。攪拌反應 1 小時, 以 10 分鐘添加 5-溴-2-氟吡啶 (2 g, 11.364 mmol) 的 DMF (25 mL) 溶液。所得混合物在 130°C 加熱 5 小時並冷卻至 25°C, 以及攪拌直至第二天早晨。混合物用乙醚稀釋並用水和鹽水洗滌。將有機層乾燥 (MgSO₄)、過濾並濃縮, 而提供略微超過 2.6g 呈黃色固體的標題化合物 (視為 100%)。

【0315】步驟2：在 -78°C ，向5-溴-2-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶(1.626 g, 7.068 mmol)的無水THF (24 mL)溶液滴加 *n*-BuLi (3.11 mL, 2.5 M的THF溶液)，所得混合物攪拌1 h。在 -78°C ，添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.8 mL, 8.835 mmol)，反應混合物回溫至室溫並繼續攪拌2 h。混合物用飽和 NH_4Cl 淬滅並用 AcOEt 萃取，將有機層乾燥並濃縮，而得到呈淺黃色油的產物，如是使用之。

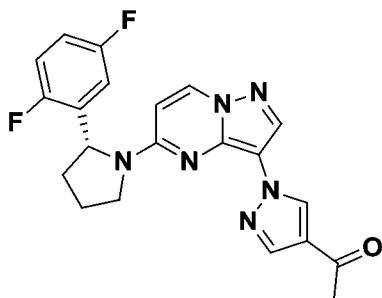
(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-(4-(6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶：



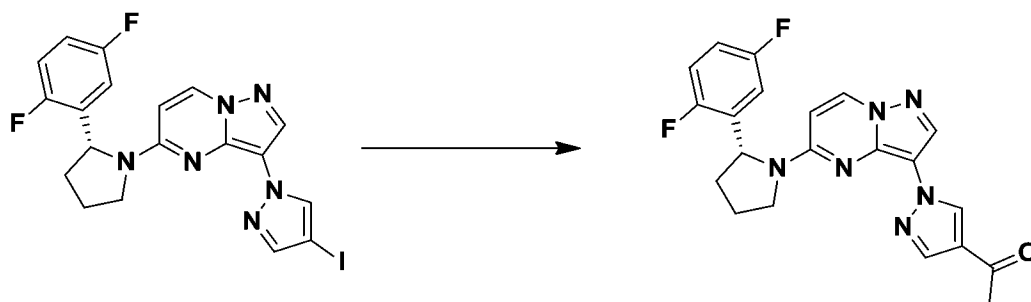
【0316】自(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-1-基)-3-(4-碘-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶和2-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶以實施例027中描述的方法製備，而於冷凍乾燥後得到呈黃色固體之標題化合物(468.3 mg, 22%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (br s, 0.5H), 8.43 - 8.01 (m, 3.5H), 7.88 - 7.62 (m, 2H), 7.13 - 6.80 (m, 3H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 6.34 (br s, 0.5H), 5.73 - 5.59 (m, 1.5H), 5.04 (t, $J = 6.8$ Hz,

2H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 4.20 - 3.55 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 3H); MS (m/z): 516.4 [M+1]⁺, 95%。

實施例 31 (R)-1-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酮(I-225):



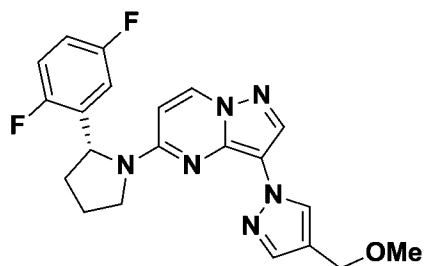
(R)-1-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)乙酮:



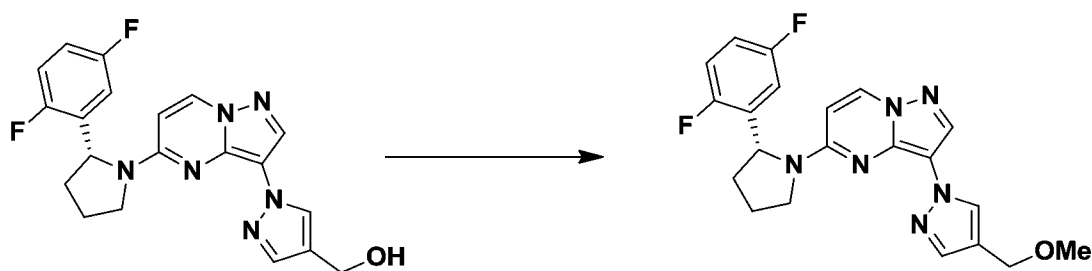
【0317】將(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-碘-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(40 mg, 0.081 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(32 mg, 0.089 mmol)、Pd(PPh₃)₄(3 mg, 0.008 mmol)在二噁烷的混合物在密封的微波小瓶中於100°C反應18小時。然後，當添加2 mL 5% HCl水溶液時，整體在rt攪拌。將此攪拌30分鐘以藉由LCMS顯示大部分所欲產物以及副產物。整體用AcOEt萃取並進行後處理。藉由使用0-100%丙酮的己烷溶液的正色譜法純化產物。藉由使用在AmFor 10mM緩衝液

中的40-60% MeCN的半製備 HPLC 進一步純化產物。然後產物凍乾並單離而呈白色固體 (5.1 mg, 25%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.06 - 8.82 (m, 0.4H), 8.44 - 7.94 (m, 3.6H), 7.10 (td, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.83 (m, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 1H), 6.46 - 6.27 (m, 0.6H), 5.98 - 5.81 (m, 0.4H), 5.75 - 5.56 (m, 0.6H), 5.31 - 5.12 (m, 0.4H), 4.16 - 3.60 (m, 2H), 2.50 (s, 4H), 2.22 - 2.03 (m, 3H); MS (m/z): 409.2 [M+1]⁺, >99%。

實施例 32. (R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (I-226):



(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)-3-(4-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶:



【0318】向 DMSO (316 uL, 4.45 mmol) 在 DCM (10 mL) 中的混合物添加草酰氯 (229 uL, 2.67 mmol) 並在 -78°C 攪拌 15 分鐘。然後向 (R)-(1-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-1H-吡唑-4-基) 甲醇 (705.5

mg, 1.78 mmol)的溶液添加8 mL的DCM, 然後添加三乙胺(1.25 mL, 8.899 mmol), 並將混合物升至rt。攪拌1 h後, LCMS表明許多產物但沒不再含有SM。在用甲醇淬滅下, 在1.65分鐘觀察到主要副產物($m/z = 411$)。整體用AcOEt萃取並用水洗滌。將有機層乾燥並濃縮。藉由使用0-100%丙酮的己烷溶液之正色譜法以及藉由使用在AmFor緩衝液中的0-100%MeCN的反色譜法來純化副產物, 而得到呈灰白色固體之標題化合物(60.4 mg, 8%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.46 - 8.13 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 - 6.87 (m, c 2H), 6.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.50 - 5.25 (m, 1H), 4.49 - 4.19 (m, 2H), 4.01 (dt, $J = 11.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.80 - 3.59 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.14 - 1.81 (m, 3H); MS (m/z): 411.3 $[\text{M}+1]^+$, >99%。

化合物 ID	製備如於	¹ H NMR	純度 (%)	MS (m/z)
I-147	實施例 1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.62 – 8.17 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.39 – 6.89 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 0.85H), 6.06 (br s, 0.15H), 5.44 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 1H), 3.82 – 3.57 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.16 – 1.77 (m, 3H)。	97	435.2
I-148	實施例 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 – 8.46 (m, 1H), 8.28 – 8.10 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 6.89 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.4 Hz) and 6.10 – 5.95 (m) (1H), 5.46 – 5.29 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.84 – 3.59 (m, 1H), 2.58 – 2.39 (m, 1H), 2.22 – 2.00 (m, 5H), 1.97 – 1.80 (m, 1H)。	100	381.2
I-149	實施例 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, J = 7.3 Hz) and 8.63 – 8.53 (m) (1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 – 8.10 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 – 7.63 and 7.52 – 7.39 (m, 4H), 7.33 – 6.92 (m, 4H), 6.66 (d, J = 7.7 Hz) and 6.12 – 6.02 (m) (1H), 5.59 (d, J = 6.5 Hz) and 5.43 – 5.29 (m) (1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.86 – 3.59 (m, 1H), 2.57 – 2.40 (m, 1H), 2.15 – 1.82 (m, 3H)。	99	443.1
I-150	實施例 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 – 8.64 (m, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 2H), 6.66 – 6.56 (m, 1H), 5.44 – 5.33 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 1.91 – 1.81 (m, 1H)。	98	395.2
I-151	實施例 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J = 7.6 Hz) and 8.62 – 8.53 (m) (1H), 8.51 – 8.45 (m) and 8.19 (s) (1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 7.22 – 6.94 and 6.87 – 6.72 (m, 3H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz) and 6.10 – 6.01 (m) (1H), 5.56 – 5.49 and 5.41 – 5.31 (m, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 3.77 – 3.58 (m, 1H), 2.54 – 2.30	97	457.0

		(m, 4H), 2.12 – 1.80 (m, 3H)。		
I-153	實施例 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 – 9.04 (m) and 8.90 (s) and 8.78 (d, J = 6.7 Hz) (2H), 8.71 – 8.56 (m, 1H), 8.53 – 8.46 (m, 2H), 8.41 – 8.23 (m, 2H), 7.41 – 6.93 (m, 3H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz) and 6.13 – 6.05 (m) (1H), 5.62 – 5.52 and 5.41 – 5.30 (m, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 1H), 3.87 – 3.62 (m, 1H), 2.54 – 2.39 (m, 1H), 2.12 – 1.83 (m, 3H)。	100	445.4
I-155	實施例 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 – 8.49 (m, 1H), 8.43 – 8.29 (m) and 7.67 (s) (1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 1H), 7.37 – 6.91 (m, 3H), 6.68 – 6.56 and 6.10 – 5.96 (m, 1H), 5.47 – 5.30 (m, 1H), 5.01 – 4.82 (m, 1H), 4.53 – 4.32 (m, 2H), 4.06 – 3.98 (m, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 1H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 2.17 – 1.82 (m, 3H)。	100	397.2
I-156	實施例 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (d, J = 6.3 Hz) and 8.63 – 8.47 (m) (1H), 8.36 – 8.24 (m) 7.57 (s) (1H), 8.22 – 8.10 (m, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 6.91 (m, 2H), 6.68 – 6.53 and 6.10 – 5.96 (m, 1H), 5.49 – 5.31 (m, 1H), 4.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.02 (dt, J = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 3.80 – 3.45 (m, 3H), 2.71 – 2.39 (m, 3H), 2.16 – 1.79 (m, 3H)。	100	411.1
I-158	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.82 – 8.47 (m, 1H), 8.29 – 8.13 (m, 1H), 8.09 – 7.50 (m, 4H), 7.42 – 6.88 (m, 3H), 6.73 – 6.55 and 6.19 – 5.94 (m, 1H), 5.67 – 5.26 (m, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 3H), 3.83 – 3.59 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.21 – 1.80 (m, 3H)。	100	447.2
I-159	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 – 8.44 (m, 2H), 8.40 – 8.08 (m, 3H), 7.99 – 7.72 (m, 2H), 7.45 – 7.31 (m, 1H), 7.09 – 6.81 (m, 2H), 6.78 – 6.69 (m, 1H), 6.42 – 5.81 (m, 1H), 5.75 – 5.16 (m, 1H), 4.14 – 3.65 (m, 2H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.22 – 2.03 (m, 3H)。	100	444.3
I-160	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.03 – 8.54 (m, 2H), 8.50 – 8.08 (m, 3H), 8.07 – 7.88 (m, 1H), 7.80 – 7.33 (m, 2H), 7.12 – 6.78 (m, 2H), 6.77 – 6.64 (m, 1H), 6.46 – 5.85 (m, 1H), 5.78 – 5.16 (m, 1H), 4.18 – 3.63 (m, 2H), 2.59 – 2.45 (m, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 3H)。	100	444.3
I-161	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.98 (br s, 0.3H), 8.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.63 (br s, 0.7H), 8.47 – 8.32 (m, 2H), 8.31 – 8.20 (m, 3H), 7.80 (br s, 0.5H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (br s, 0.5H), 7.24 (br s, 0.5H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 0.5H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.12 (br s, 0.5H), 5.70 – 5.58 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 1H)。	99	474.3
I-162	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.85 – 8.65 (m, 1H), 8.63 – 7.89 (m, 3H), 7.77 – 6.88 (m, 6H), 6.72 – 6.58 and 6.13 – 5.99 (m, 1H), 5.66 – 5.29 (m, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.91 – 3.58 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.16 – 1.80 (m, 3H)。	99	449.1
I-163	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.25 – 8.91 (m, 3H), 8.85 – 8.14 (m, 4H), 7.42 – 6.85 (m, 3H), 6.74 – 6.61 and 6.20 – 6.01 (m, 1H), 5.69 – 5.30 (m, 1H), 4.17 – 3.98 (m, 1H), 3.93 – 3.61 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.19 – 1.80 (m, 3H)。	98	445.2
I-164	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.84 – 8.49 (m, 1H), 8.33 – 7.96 (m, 2H), 7.96 – 7.82 (m, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 1H), 7.41 – 6.86 (m, 3H), 6.72 – 6.58 (m, 1H), 6.15 – 6.00 (m, 1H), 5.63 – 5.28 (m, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 1H), 3.89 – 3.58 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 3H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.15 – 1.81 (m, 3H)。	97	464.1

I-165	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.94 – 8.71 (m, 1H), 8.64 – 8.07 (m, 3H), 7.87 – 7.64 (m, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 6.89 (m, 2H), 6.78 – 6.63 (m, 1H), 6.63 – 6.48 (m, 1H), 6.38 – 6.24 and 6.13 – 6.03 (m, 1H), 5.65 – 5.30 (m, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.88 – 3.58 (m, 1H), 3.56 – 3.38 (m, 3H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.16 – 1.80 (m, 3H)。	99	474.2
I-166	實施例 1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.09 – 6.79 (m, 2H), 6.75 – 6.60 (m, 1H), 6.37 – 5.68 (m, 1H), 5.64 – 5.12 (m, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.78 – 3.60 (m, 1H), 2.53 – 2.35 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 3H), 1.79 – 1.48 (m, 3H)。	100	411.2
I-167	實施例 1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 6.76 – 6.71 (m, 1H), 5.96 – 5.82 (m, 1H), 5.50 – 5.36 (m, 2H), 3.94 – 3.68 (m, 5H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 3H)。	98	411.2
I-168	實施例 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 – 9.00 (m) and 8.77 (d, J = 7.1 Hz) (1H), 8.64 – 8.55 (m) and 8.36 – 8.05 (m) (3H), 7.39 – 6.85 (m, 3H), 6.73 – 6.61 and 6.14 – 6.04 (m, 1H), 5.48 – 5.30 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.81 – 3.63 (m, 1H), 2.56 – 2.38 (m, 1H), 2.15 – 1.81 (m, 3H)。	100	368.2
I-169	實施例 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 – 8.67 and 8.59 – 8.50 (m, 1H), 8.37 – 8.28 (m) and 7.71 (s) (1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 1H), 7.37 – 7.03 (m, 2H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 6.65 – 6.57 and 6.07 – 5.97 (m, 1H), 5.58 – 5.49 and 5.41 – 5.29 (m, 1H), 4.97 – 4.77 (m, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 3.81 – 3.56 (m, 1H), 2.57 – 2.37 (m, 1H), 2.12 – 1.82 (m, 3H), 1.54 – 1.31 (m, 6H)。	100	425.1
I-171	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.04 – 12.70 (m, 1H), 8.81 – 8.48 (m, 1H), 8.30 – 7.57 (m, 5H), 7.37 – 6.80 (m, 3H), 6.71 – 6.53 and 6.13 – 5.96 (m, 1H), 5.65 – 5.28 (m, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.86 – 3.61 (m, 1H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.14 – 1.81 (m, 3H)。	100	433.2
I-172	實施例 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 – 8.66 and 8.60 – 8.48 (m, 1H), 8.23 – 8.10 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 – 6.90 (m, 4H), 6.68 – 6.53 and 6.09 – 5.97 (m, 1H), 5.58 – 5.28 (m, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.86 – 3.57 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.57 – 2.37 (m, 1H), 2.14 – 1.78 (m, 3H)。	100	397.2
I-177	實施例 6	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 – 7.97 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.08 (td, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.81 (m, 1H), 6.74 – 6.66 (m, 1H), 6.42 – 6.19 (m, 0.5H), 5.97 – 5.76 (m, 0.5H), 5.71 – 5.50 (m, 0.5H), 5.27 – 5.09 (m, 0.5H), 4.13 – 3.54 (m, 2H), 2.58 – 2.34 (m, 1H), 2.15 – 1.83 (m, 7H), 1.30 – 1.10 (m, 6H)。	99	471.3
I-188	實施例 7	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 – 8.14 (m, 2H), 7.90 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 1H), 6.78 – 6.66 (m, 1H), 6.43 – 6.20 (m, 1H), 6.03 – 5.83 (m, 1H), 5.74 – 5.54 (m, 1H), 5.02 – 4.62 (m, 4H), 4.04 – 3.63 (m, 2H), 2.59 – 2.39 (m, 1H), 2.22 – 2.00 (m, 3H)。	100	435.3
I-189	實施例 7	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 – 8.21 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.06 – 6.68 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.40 – 5.84 (m, 1H), 5.73 – 5.13 (m, 1H), 4.00 – 3.66 (m, 2H), 2.57 – 2.44 (m, 1H), 2.21 – 2.02 (m, 3H)。	100	433.3
I-190	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.91 – 8.51 (m, 1.5H), 8.39 – 8.12 (m, 3.5H), 7.87 (s, 1H), 7.57 – 7.39 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.38 (s, 0.7H), 5.96 – 5.84 (m, 0.3H), 5.69 (s, 0.7H), 5.28 – 5.14 (m, 0.3H), 4.15 – 3.87 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 1H)。	99	462.2

I-191	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 – 8.80 (m, 1H), 8.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.49 – 8.06 (m, 3H), 8.01 – 7.85 (m, 2H), 7.12 (td, J = 9.3, 4.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.38 (s, 0.7H), 6.01 – 5.82 (m, 0.3H), 5.71 (s, 0.7H), 5.32 – 5.16 (m, 0.3H), 3.93 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.23 – 2.01 (m, 3H)。	97	469.2
I-192	實施例 14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 – 8.74 (m) and 8.70 (d, J = 7.8 Hz) (1H), 8.53 – 8.47 (m) and 8.35 – 8.29 (m) and 8.28 – 8.17 (m) (3H), 8.15 – 8.09 (m) and 8.03 (s) (1H), 7.71 – 7.58 and 7.52 – 7.38 (m, 5H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz) and 6.08 – 6.03 (m) (1H), 5.72 – 5.65 and 5.55 – 5.48 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 2.59 – 2.46 (m, 1H), 2.25 – 1.92 (m, 3H)。	100	426.1
I-193	實施例 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 – 8.69 (m, 1H), 8.59 – 8.48 (m) and 8.23 (s) and 8.21 (s) (2H), 8.15 – 8.08 (m) and 8.04 (s) (1H), 7.71 – 7.55 (m, 3H), 7.50 – 7.37 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.7 Hz) and 6.13 – 6.05 (m) (1H), 5.60 (d, J = 6.8 Hz) and 5.49 – 5.41 (m) (1H), 3.98 – 3.82 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 16.7, 7.2 Hz, 1H), 2.55 – 2.40 (m, 1H), 2.24 – 1.93 (m, 3H)。	100	444.1
I-194	實施例 3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 – 8.96 and 8.81 – 8.72 (m, 1H), 8.64 – 8.54 and 8.48 – 8.24 and 8.19 – 8.04 (m, 5H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m) and 7.23 – 7.15 (m) and 7.08 – 6.94 (m) (3H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz) and 6.10 – 6.04 (m) (1H), 5.61 – 5.51 and 5.41 – 5.31 (m, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.87 – 3.61 (m, 1H), 2.57 – 2.39 (m, 1H), 2.13 – 1.83 (m, 3H)。	99	462
I-196	實施例 18	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 6.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.09 (br s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	99	319.2
I-199	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.43 (br s, 0.3H), 9.24 (s, 0.7H), 9.14 (dd, J = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 8.99 (br s, 0.5H), 8.48 – 8.30 (m, 2H), 8.17 (br s, 0.5H), 8.10 – 7.94 (m, 1H), 7.62 – 7.46 (m, 1H), 7.11 (td, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (s, 0.7H), 5.93 (br s, 0.3H), 5.72 (s, 0.7H), 5.24 (br s, 0.3H), 3.93 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 3H)。	100	445.2
I-200	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (br s, 0.5H), 8.46 – 8.01 (m, 3.5H), 7.90 – 7.59 (m, 2H), 7.12 – 6.84 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.34 (br s, 0.6H), 5.90 (br s, 0.4H), 5.65 (br s, 0.6H), 5.23 (br s, 0.4H), 4.15 – 3.60 (m, 5H), 2.50 (s, 1H), 2.22 – 1.96 (m, 3H)。	100	474.2
I-201	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 – 8.65 (m, 1H), 8.48 – 8.14 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.13 – 6.82 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.41 – 6.15 (m, 1H), 5.97 – 5.81 (m, 1H), 5.76 – 5.53 (m, 1H), 4.09 – 3.61 (m, 5H), 2.51 (s, 1H), 2.18 – 2.03 (m, 3H)。	99.9	474.2
I-202	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.19 – 6.61 (m, 4H), 6.31 (br s, 0.4H), 5.91 (br s, 0.6H), 5.62 (br s, 0.4H), 5.30 (br s, 0.6H), 4.20 – 3.62 (m, 5H), 2.53 (s, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 3H)。	99.8	474.2
I-203	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 – 8.95 (m, 0.5H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 – 8.08 (m, 2.5H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (br s, 0.5H), 7.16 – 6.88 (m, 1.5H), 6.75 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.95 – 5.57 (m, 3H), 5.20 (s, 1H), 4.20 – 3.86 (m, 2H), 3.82 – 3.56 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 2H)。	100	487.2

I-204	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 0.5H), 8.45 – 8.08 (m, 4.5H), 7.58 – 7.29 (m, 1H), 7.13 – 6.64 (m, 3H), 6.34 (br s, 1H), 6.03 – 5.55 (m, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.20 – 3.55 (m, 5H), 2.53 (s, 1H), 2.20 – 1.98 (m, 3H)。	100	474.2
I-205	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.17 – 8.96 (m, 0.5H), 8.58 – 8.14 (m, 4.5H), 8.07 (s, 1H), 7.63 – 7.35 (m, 1H), 7.16 – 6.80 (m, 2.5H), 6.74 (s, 1H), 6.37 (s, 0.5H), 5.89 (s, 0.5H), 5.80 – 5.60 (m, 0.5H), 5.37 – 5.14 (m, 1H), 3.99 – 3.63 (m, 2H), 2.62 – 2.43 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 3H)。	100	462.3
I-207	實施例 21	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.22 – 2.07 (m, 2H)。	100	445.2
I-210	實施例 8	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 – 8.03 (m, 2H), 7.90 – 7.39 (m, 2H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 6.99 – 6.83 (m, 1H), 6.79 – 6.67 (m, 1H), 6.41 – 5.76 (m, 1H), 5.71 – 5.05 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.77 – 3.26 (m, 3H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.19 – 1.86 (m, 4H)。	99	437.3
I-211	實施例 21	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 2.7H), 8.11 – 7.99 (m, 0.3H), 7.85 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.71 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.11 – 2.01 (m, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H)。	97	457.8
I-212	實施例 7	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 (s, 2H), 7.92 – 7.48 (m, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.94 – 6.81 (m, 1H), 6.77 – 6.69 (m, 1H), 6.68 – 6.60 (m, 1H), 6.41 – 6.00 (m, 1H), 5.85 – 5.47 (m, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 4.04 – 3.62 (m, 2H), 2.97 – 2.80 (m, 2H), 2.53 – 2.36 (m, 1H), 2.20 – 1.98 (m, 3H)。	97	435.2
I-213	實施例 21	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.69 – 8.58 (m, 2H), 8.56 – 8.51 (m, 1H), 8.32 – 8.17 (m, 3H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.37 – 6.30 (m, 1H), 5.83 – 5.76 (m, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 2H)。	100	427.2
I-215	實施例 14	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 – 8.14 (m, <i>J</i> = 30.5 Hz, 3H), 7.81 – 7.70 (m, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 6.38 – 6.29 (m, 1H), 5.76 – 5.66 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 2.57 – 2.37 (m, 2H), 2.24 – 2.03 (m, 2H)。	99	418.2
I-218	實施例 26	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.29 – 7.92 (m, 3H), 7.46 – 7.32 (m, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 1H), 6.29 – 5.91 (m, 2H), 5.64 – 5.10 (m, 1H), 4.39 – 4.20 (m, 1H), 4.04 – 3.61 (m, 2H), 2.84 – 2.70 (m, 3H), 2.53 – 2.28 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.16 – 2.01 (m, 2H)。	99	393.3
I-222	實施例 21	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 (dd, <i>J</i> = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.32 – 7.95 (m, 4H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.21 – 6.99 (m, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.37 – 6.25 (m, 1H), 5.80 – 5.68 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 1H), 2.59 – 2.33 (m, 2H), 2.20 – 2.04 (m, 2H)。	99.6	457.3
I-224	實施例 3	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 – 8.48 (m, 2H), 8.38 – 8.04 (m, 3H), 7.92 – 7.72 (m, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 6.97 – 6.81 (m, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 1H), 6.42 – 6.26 (m, 0.7H), 5.97 – 5.83 (m, 0.3H), 5.72 – 5.54 (m, 0.7H), 5.30 – 5.13 (m, 0.3H), 4.08 (s, 3H), 3.98 – 3.86 (m, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 2.60 – 2.43 (m, 1H), 2.25 – 1.97 (m, 3H)。	100	457.3

實施例 33: TrkA 激酶試驗方案

【0319】 TrkA激酶結構域由SignalChem提供。Ulight PolyGT肽受質和鎊標記的W1024抗磷酸酪胺酸抗體由Perkin Elmer提供。試驗緩衝液含有50 mM HEPES、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、2 mM DTT、0.1 mg/mL BSA和0.005% w/v tween 20，pH 7.5。藉由試驗緩衝液補充25% w/v甘油而製備酶稀釋緩衝液。抗體稀釋緩衝液含有20 mM Tris、137 mM NaCl和0.05% w/v tween 20，pH 8.0。在室溫製備緩衝劑。在冰上製備酶溶液，而其他溶液在室溫製備，且所有後續試驗步驟在室溫進行。將TrkA儲備溶液(0.1 mg/mL)在酶稀釋緩衝液中稀釋156x，然後在試驗緩衝液中稀釋100x。將5 μL/孔的酶溶液添加到試驗板(Greiner黑384-孔非結合板)，而將不含酶的緩衝液添加陰性控制組孔中。以300x最終試驗濃度，將測試化合物以DMSO連續稀釋。將1 μL各測試化合物稀釋液與99 μL試驗緩衝液加上ATP (30 μM)混合，且將5 μL各測試化合物-ATP溶液添加到含有酶的孔中。陽性控制組孔含有酶和受質，但沒有測試化合物。在15分鐘的酶-測試化合物預孵育後，將5 μL稀釋在試驗緩衝液中的受質添加到所有孔中。最終試驗濃度為33 pM TrkA、100 nM肽受質和10 μM ATP。反應5分鐘後，添加5 μL 80 mM EDTA，5分鐘後添加5 μL 2 nM抗體溶液。使用Tecan Infinite Pro F200讀板儀試驗各孔665 nm處的螢光相對於615 nm的螢光比。對於各測試化合物的孔，計算抑制百分比(%抑制=100-100*(測試值-陰性控制組)/(陽性控制組-陰性控制組))。將抑制百分比值擬合至

四參數邏輯而測定各測試化合物的IC₅₀值。

【0320】表1.在Trk激酶生化試驗中本揭示之化合物的Trk激酶活性。++++表明IC₅₀小於約10 nM，+++表明IC₅₀在約10 nM與約50 nM之間，++表明IC₅₀在約50 nM與約500 nM之間，+表明IC₅₀大於約500 nM。

表1：

化合物 編號	TrkA WT IC ₅₀ (nM)
I-147	++++
I-148	++++
I-149	++++
I-150	++++
I-151	++++
I-152	++++
I-153	++++
I-154	++++
I-155	++++
I-156	++++
I-157	++++
I-158	++++
I-159	++++
I-160	++++
I-161	++++
I-162	++++
I-163	++++
I-164	++++
I-165	++++
I-166	+
I-167	+
I-168	++++
I-169	++++
I-170	++++
I-171	++++
I-172	++++
I-173	++++

化合物 編號	TrkA WT IC ₅₀ (nM)
I-174	++++
I-175	++++
I-176	++++
I-177	++++
I-178	++++
I-179	++++
I-180	++++
I-181	++++
I-182	++++
I-183	++++
I-184	++++
I-185	++++
I-186	++++
I-187	++++
I-188	++++
I-189	++++
I-190	++++
I-191	++++
I-192	++++
I-193	++++
I-194	++++
I-195	++++
I-196	++++
I-197	++++
I-198	++++
I-199	++++
I-200	++++

化合物 編號	TrkA WT IC ₅₀ (nM)
I-201	++++
I-202	++++
I-203	++++
I-204	++++
I-205	++++
I-206	++++
I-207	++++
I-208	++++
I-209	++++
I-210	++++
I-211	++++
I-212	++++
I-213	++++
I-214	++++
I-215	++++
I-216	++++
I-217	++++
I-218	++++
I-219	++++
I-220	++++
I-221	++++
I-222	++++
I-223	++++
I-224	++++
I-225	++++
I-226	++++

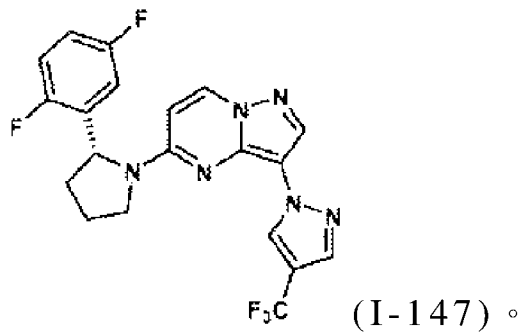
均等物

【0321】在不超過使用常規實驗下，本技術領域具有通常知識者將認知、或能夠確定本文具體描述的特定實施方案的許多均等物。這些均等物意圖被涵蓋在以下申請專利範圍的範圍內。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中該化合物為：



【第2項】

一種醫藥組成物，其包含請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，及醫藥上可接受的載劑。

【第3項】

一種請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽於製造治療與抑制有此需要的個體之癌症的藥物之用途，其中該癌症係由Trk融合所表徵。

【第4項】

如請求項3之用途，其中該癌症為肺腺癌、肝內膽管癌、結腸癌、甲狀腺乳突癌(papillary thyroid cancer)、小兒膠質瘤、肉瘤、膠質母細胞瘤、斯皮茨氏贅瘤(spitzoid neoplasm)、星形細胞瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、低惡性膠質瘤(low grade glioma)、高惡性膠質瘤(high grade glioma)、急性髓性白血病、先天性中胚層腎瘤、分泌性乳腺癌、乳腺類似物分泌性癌(mammary analogue secretory

carcinoma)、甲狀腺癌、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)/家族腫瘤、腺樣囊狀癌、胃腸道類癌瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、結直腸癌、膽管癌(cholangiocarcinoma)、胰腺癌、軟組織肉瘤、黑色素瘤(melanoma)、骨肉瘤/骨惡性纖維組織細胞瘤、圓柱瘤、腎上腺皮質癌、AIDS相關淋巴瘤、AIDS相關惡性腫瘤、肛門癌、小腦星形細胞瘤、肝外膽管癌、膀胱癌、乳腺癌、支氣管腺瘤/類癌、類癌(carcinoid)瘤、腦幹膠質瘤、室管膜瘤、視覺通路和下丘腦膠質瘤、腎上腺皮質胰島細胞癌(adrenocortical, islet cell carcinoma)、宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、慢性骨髓性白血病、髓鞘透明細胞肉瘤、結腸癌、皮膚T細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、食管癌、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼癌，包括眼內黑色素瘤、及視網膜母細胞瘤、膽囊癌、卵巢生殖細胞腫瘤、妊娠滋養細胞腫瘤(gestational trophoblastic tumor)、毛樣細胞白血病(hairy cell leukemia)、頭頸癌、霍奇金氏病、下咽癌、卡波西氏肉瘤、喉癌、急性淋巴細胞白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、惡性間皮瘤、惡性胸腺瘤、髓母細胞瘤(medulloblastoma)、梅克爾細胞癌、口腔原發性轉移性鱗狀頸癌(metastatic squamous neck cancer with occult primary)、多發性內分泌腫瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣真菌病、骨髓增生異常症候群、骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、骨髓增生性

病症、鼻腔和鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、口腔癌、口腔和唇癌、口咽癌、骨肉瘤/骨惡性纖維組織細胞瘤、卵巢癌、卵巢低惡性潛能腫瘤、副甲狀腺癌、陰莖癌、嗜鉻細胞瘤、腦下垂體瘤、胸膜肺母細胞瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞(腎)癌、移行細胞癌(如腎盂和輸尿管)、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、骨惡性纖維組織細胞瘤、塞扎里症候群(sezary syndrome)、皮膚癌、小腸癌、胃癌(胃的癌)、幕上原始神經外胚及和松果體腫瘤(supratentorial primitive neuroectodennal and pineal tumors)、睪丸癌、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、或威爾姆氏腫瘤(Wilms' tumor)。

【第5項】

如請求項3之用途，其中該癌症為肺癌、乳腺癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、膠質瘤、或唾液腺癌。