



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201341384 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：102107941

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/07

歐洲專利局

12001568.0

(71)申請人：馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

(72)發明人：史奇曼 凱 SCHIEMANN, KAI (DE)；戴茲奇 卡爾 DEUTSCH, CARL (DE)；侯子曼 關特 HOELZEMANN, GUENTER (DE)；庫恩 丹尼爾 KUHN, DANIEL (DE)；威根那 安司格 WEGENER, ANSGAR (DE)；史溫妮 多明尼克 SWINNEN, DOMINIQUE (BE)；寇瑪斯 后拉秀 COMAS, HORACIO (UY)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 173 頁

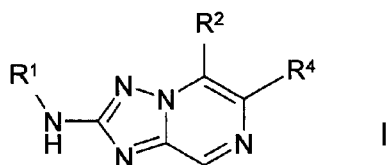
(54)名稱

三唑并吡嗪衍生物

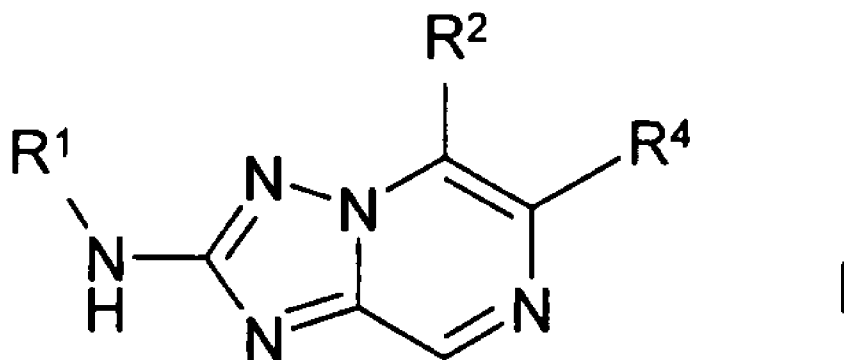
TRIAZOLOPYRAZINE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明提供一種式 I 化合物



其中 R^1 、 R^2 及 R^4 具有申請專利範圍第 1 項中指示之含義，該等化合物係 GCN2 之抑制劑，且尤其可用於治療癌症。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201341384 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：102107941

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/07

歐洲專利局

12001568.0

(71)申請人：馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

(72)發明人：史奇曼 凱 SCHIEMANN, KAI (DE)；戴茲奇 卡爾 DEUTSCH, CARL (DE)；侯子曼 關特 HOELZEMANN, GUENTER (DE)；庫恩 丹尼爾 KUHN, DANIEL (DE)；威根那 安司格 WEGENER, ANSGAR (DE)；史溫妮 多明尼克 SWINNEN, DOMINIQUE (BE)；寇瑪斯 后拉秀 COMAS, HORACIO (UY)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 173 頁

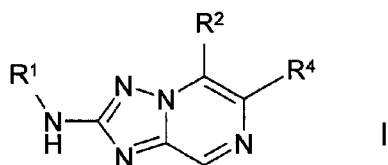
(54)名稱

三唑并吡嗪衍生物

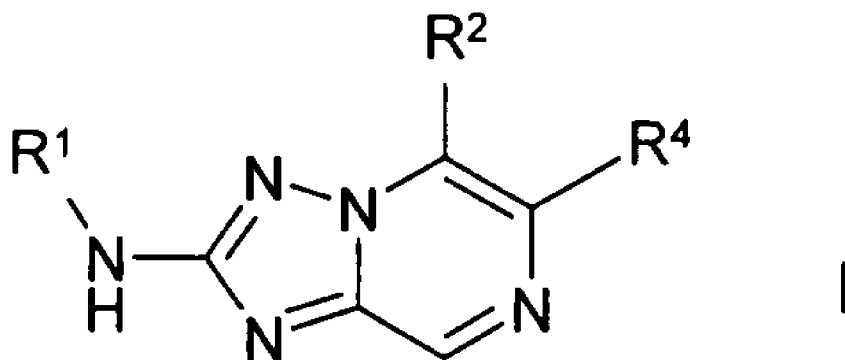
TRIAZOLOPYRAZINE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明提供一種式 I 化合物



其中 R^1 、 R^2 及 R^4 具有申請專利範圍第 1 項中指示之含義，該等化合物係 GCN2 之抑制劑，且尤其可用於治療癌症。



發明摘要

※ 申請案號： 102107941

※ 申請日： 102.3.6

※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4955 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

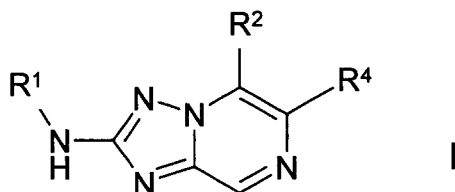
【發明名稱】

三唑并吡嗪衍生物

TRIAZOLOPYRAZINE DERIVATIVES

【中文】

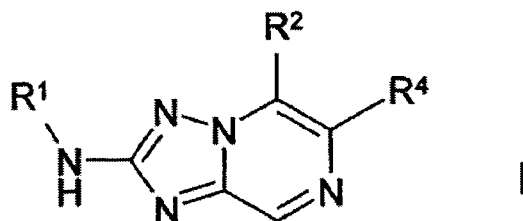
本發明提供一種式I化合物



其中 R^1 、 R^2 及 R^4 具有申請專利範圍第1項中指示之含義，
該等化合物係GCN2之抑制劑，且尤其可用於治療癌症。

【英文】

Compounds of the formula I



in which R^1 , R^2 and R^4 have the meanings indicated in Claim 1,
are inhibitors of GCN2, and can be employed, inter alia, for the treatment of
cancer.

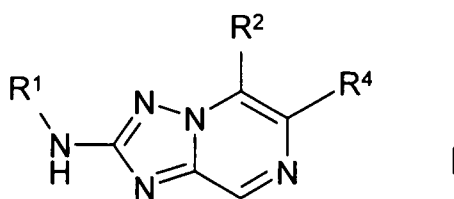
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（無）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

三唑并吡啶衍生物

TRIAZOLOPYRAZINE DERIVATIVES

【先前技術】

本發明之目的係發現具有有價值性質之新穎化合物、具體而言彼等可用於製備藥劑者。

本發明係關於化合物及化合物之用途，其中抑制、調節及/或調控蛋白質激酶(具體而言免疫調控或應激壓力反應激酶)之信號轉導，進而言之係關於包含該等化合物之醫藥組合物及該等化合物用於治療激酶誘導之疾病之用途。

由於蛋白質激酶調節幾乎每一細胞過程(包括代謝、細胞增殖、細胞分化及細胞存活)，故其係治療性幹預各種疾病狀態之有吸引力之靶。舉例而言，蛋白質激酶起關鍵作用之細胞週期控制、免疫調控、應激壓力反應及血管發生係與各種疾病病況(例如但不限於癌症、發炎疾病、神經變性疾病、慢性感染、異常血管發生及與其有關之疾病、動脈粥樣硬化、黃斑變性、糖尿病、肥胖症及疼痛)有關之細胞過程。

式I化合物抑制稱作非去阻遏型總調控激酶2 (general control nonderepressible 2, GCN2)之eIF2激酶EIF2AK4之應激壓力反應。

實體瘤之許多癌症治療策略集中於在手術中儘可能多地去除腫瘤物質及隨後藉由放射療法及利用細胞毒性劑或更特異性地靶向癌細胞途徑之抑制劑的化學療法根除任何殘餘腫瘤細胞。然而，該方法之成功有限且經常不持續。此主要係由於該等細胞毒性劑之狹窄治療窗

(特異性及副作用)及癌細胞適應由細胞毒性劑或其他抑制劑施加之壓力的能力。存活並獲得對初始治療之抗性之少量腫瘤(幹)細胞可足以成為腫瘤再生長之種子。在大多數情形下，該等復發與初始腫瘤相比更難以治療。因此，更成功的對腫瘤細胞之靶向可能需要平行靶向腫瘤細胞之多種存活及逃出機制(Muller及Prendergast 2007)。

惡性腫瘤之發展伴隨一系列細胞生理學。在此過程期間，癌細胞獲得若干品質，該等品質係無限增殖化或對生長抑制信號不敏感之基礎。另外，腫瘤細胞亦改變與微環境及該微環境外部之相互作用。後一領域包括腫瘤細胞逃出免疫監視之策略(Muller及Prendergast 2007)。免疫監視限制惡性生長，但亦提供選擇性壓力，從而觸發逃避免疫反應之機制之進化，如由[Dunn等人，2004]所綜述。基本上，通常觀察到T細胞免疫之消除足以增加腫瘤發病率[Shankaran等人，2001]，且據信免疫逃出會影響腫瘤休眠對進展，從而促進侵襲及轉移並對治療反應造成負面影響。

若干機制研究發現，免疫逃出與腫瘤微環境內之代謝變化具有重要聯繫。此處，在介導對抗原之免疫耐受性中之重要作用與必需胺基酸色胺酸及精胺酸之分解代謝相關，該分解代謝分別由酶吲哚胺2,3-雙加氧酶(IDO)及精胺酸酶I (ARG)實施(Bronte及Zanovello, 2005；Muller等人，2005b；Muller及Prendergast, 2007；Munn及Mellor, 2007；Popovic等人，2007)。

IDO係催化色胺酸降解成犬尿胺酸之單鏈氧化還原酶。IDO並不負責分解代謝過量膳食色胺酸，而是調控局部環境中之色胺酸含量。癌症患者中色胺酸分解代謝之提高表現為色胺酸或分解代謝產物之血清濃度顯著改變，且此與通常在腫瘤及引流淋巴結中升高之IDO有關。根據若干出版物，IDO過表現與癌症之較差預後相關[Okamoto等人，2005；Brandacher等人，2006]。

T細胞似乎對IDO活化優先敏感，從而使得在色胺酸饑餓時，其不可分裂且因此不可被呈遞至其之抗原活化。Munn及Mellor及其同事揭示，IDO藉由抑制T細胞活化及藉由產生對腫瘤抗原之周邊耐受性來調控免疫性(Mellor及Munn, 2004)。該等機制涵蓋對由腫瘤細胞募集至其直接微環境或募集至腫瘤-引流淋巴結之免疫細胞之破壞。此處，由抗原呈遞細胞清除之腫瘤抗原交叉呈遞至適應性免疫系統。除直接致耐受性外，成熟DC亦具有擴增調節性T細胞(Treg)之能力[Moser 2003]。

除色胺酸分解代謝外，精胺酸之轉化在腫瘤條件化微環境中有所增加，且許多報導指示在腫瘤生長及發展期間活化精胺酸酶之作用。在腫瘤浸潤性髓樣細胞中，精胺酸由精胺酸酶I (ARG1)、精胺酸酶II (ARG2)轉化為脲及鳥胺酸，且由可誘導形式之一氧化氮合成酶(NOS2)氧化成瓜胺酸及一氧化氮(NO)。

通常在患有結腸癌、乳癌、肺癌及前列腺之患者中觀察到增加之ARG活性[Cederbaum 2004]，此與前列腺癌中發現之ARG及NOS之過表現相關[Keskinen等人，2001, Aaltoma等人，2001, Wang等人，2003]。顯示浸潤性巨噬細胞中之ARG活性損害抗原特異性T細胞反應及CD3受體之表現。此外，ARG及NOS於腫瘤相關性髓樣細胞中之累積活性可產生針對抗原特異性T淋巴細胞之最終導致細胞凋亡之抑制信號[Bronte 2003 a；2003b]。

與IDO及ARG有關之兩種機制在感測到各別胺基酸濃度之耗盡濃度時會合。在胺基酸剝奪期間，稱作非去阻遏型總調控激酶2 (GCN2)之eIF2激酶EIF2AK4與細胞內累積之去醯基化tRNA相互作用。因此，假定GCN2自自體抑制構象變為活性構象且藉由自體磷酸化進一步活化。隨後，唯一已知之受質蛋白質eIF2a被磷酸化且因此抑制用於轉譯起始之複合物[Harding等人，2000]。此減少通用帽依賴性轉譯起始

且藉此減少了相應蛋白質的產生。另一方面，此主要藉由帽獨立性起始經由轉錄活化因子4 (ATF4)誘導應激壓力有關靶基因之特異性表現。藉由表現各別應激壓力反應蛋白質(例如胺基酸代謝中之酶)，細胞試圖補償特定細胞應激壓力[Wek等人，2006]。若應激壓力持續，則相同途徑將轉換為經由轉錄促細胞凋亡轉錄因子(即CCAAT/增強子結合蛋白質同源蛋白質(CHOP))來促進細胞死亡[Oyadomari 2004]。顯示色胺酸饑餓會在T細胞中觸發GCN2依賴性應激壓力信號傳導途徑，從而改變eIF2a磷酸化及轉譯起始，從而導致細胞生長停滯(Munn等人，2005)。Sharma等人，[2007]公開成熟Treg中之直接IDO誘導活化及GCN2依賴性活化。類似地，Fallarino等人[2006]發現，CD4+CD25-細胞以GCN2依賴性方式轉化為產生IL-10及TGF β 之CD25+FoxP3+ Treg。Rodriguez等人，[2007]確定，GCN2途徑經由色胺酸或精胺酸耗盡之活化與TCR信號傳導之組合導致CD3 ζ 鏈下調、細胞週期停滯及因應性缺失。

重要地，GCN2途徑不僅對腫瘤免疫逃出重要，而且在直接調控腫瘤存活中亦起積極作用。Ye等人[2010]發現，上述轉錄因子ATF4在人類實體瘤中過表現，從而表明其在腫瘤進展中具有重要功能。胺基酸及葡萄糖剝奪係在實體瘤中發現之典型應激壓力且活化GCN2途徑以上調參與胺基酸合成及運輸之ATF4靶基因。與正常組織相比，在人類及小鼠腫瘤中觀察到GCN2活化/過表現及增加之磷酸化-eIF2a，且消除ATF4或GCN2表現顯著抑制活體內腫瘤生長。推斷出，GCN2-eIF2a-ATF4途徑對於維持腫瘤細胞之代謝穩態至關重要。

總之，當前生物學認為，干擾ARG/IDO途徑對於破壞腫瘤藉由適應性機制達成免疫逃出具有吸引力。此處，干擾GCN2功能尤其令人感興趣，此乃因其係兩個途徑(IDO及ARG)之會合點，且其提供直接阻止腫瘤代謝之額外機會。

已將若干途徑抑制劑視為免疫調控劑。該等抑制劑主要針對IDO或ARG蛋白質之酶功能(Muller及Scherle, 2006)。精胺酸酶抑制劑N-羥基-去甲-L-Arg之施加阻斷小鼠中之s.c. 3LL肺癌之生長[Rodriguez 2004]。已報導NO供體型阿司匹林(aspirin) (如NCX 4016 (2-(乙醯基氧基)苯甲酸3-(硝基氧基甲基)苯基酯))可干擾髓樣細胞之抑制酶活性。經口投與之NO阿司匹林正常化帶有腫瘤之宿主之免疫狀態，提高腫瘤抗原特異性T淋巴細胞之數量及功能，並增強由癌症疫苗接種引起之抗腫瘤免疫性之預防及治療效力(DeSanto 2005)。

受質類似物1甲基-色胺酸(1MT)及有關分子已廣泛用於在癌症環境及其他環境下靶向IDO。Friberg等人(2002)及Uyttenhove等人(2003)之研究證實，1MT可限制過表現IDO之腫瘤之生長。然而，在若干腫瘤模型中，1MT不能引起腫瘤消退，表明IDO抑制在作為單一療法施加時僅具有較小抗腫瘤功效。相比之下，利用1MT及多種細胞毒性化學治療劑之組合治療引起已確立MMTV-neu/HER2腫瘤之消退，該等腫瘤對任何單一藥劑療法之反應較差[Muller等人，2005a]。治療之前小鼠之CD4⁺或CD8⁺ T細胞之免疫耗盡使在此模型中觀察到之組合功效消失，從而確認了1MT經由活化T細胞介導之抗腫瘤免疫性間接起作用之預期。1MT在遺傳缺乏IDO之小鼠中顯示無抗腫瘤活性，此係IDO靶向為1MT作用所必需之重要證據[Hou等人，2007]。

對GCN2之抑制將使得能夠組合胺基酸饑餓誘導之免疫校訂之兩個途徑分枝且將減少腫瘤避開對任一分枝之抑制之選擇。此外，如上文詳述，GCN2抑制提供干擾腫瘤代謝同時可增強單一療法或與其他抗癌方法之組合療法之功效的機會。

如上文所提及，eIF2激酶GCN2係藉由干擾直接由於營養剝奪應激壓力累積之去醯基化tRNA來活化。諸如UV輻照、氧化還原應激壓力或蛋白酶體抑制等其他細胞應激壓力因素可間接降低GCN2活化

[Wek等人2006]。在所有已知情形下，eIF2 α 被磷酸化且此主要藉由帽獨立性起始經由轉錄活化因子4 (ATF4)誘導應激壓力有關靶基因之特異性表現。

Mitsuda等人(2007)顯示，早老素-1係由轉錄活化因子4 (ATF4)誘導，由GCN2調節。自澱粉樣蛋白前體蛋白藉由 γ -分泌酶產生之澱粉樣蛋白- β (A β)在大腦皮層中之累積係阿茲海默氏病(Alzheimer disease)中常見之關鍵事件。特定而言，早老素對於 γ -分泌酶活性係必需的。Ohata等人，(2010)闡述GCN2-eIF2 α -ATF4信號傳導在自體吞噬受損細胞中之 γ -分泌酶活性之調節中的作用：自體吞噬-溶酶體系統受損可引起細胞中胺基酸失衡，此乃因需要自體吞噬以維持胺基酸含量。自體吞噬-溶酶體系統被論述為經由GCN2調控 γ -分泌酶活性之重要調控劑，自體吞噬劣化會導致A β 累積，此可為減少A β 產生之可能之治療靶標。 γ -分泌酶在阿茲海默氏病(AD)之發展中起重要作用。 γ -分泌酶活性在自體吞噬空泡中富集且其增加澱粉樣蛋白- β (A β)合成。

老年斑主要由衍生自澱粉樣蛋白前體蛋白(APP)之 β -澱粉樣蛋白肽(A β)組成，該APP藉由 β -分泌酶(BACE-1)及 γ -分泌酶經歷蛋白水解處理。O'Connor等人(2008)發現，BACE-1含量係藉由eIF2 α 之磷酸化在翻譯上增加。

在由於促進 γ -分泌酶活化或誘發BACE-1而導致腦中之A β 累積及斑塊形成之該等疾病狀況下，GCN2之抑制可提供有價值之途徑以緩和或甚至停止神經變性疾病進展。

已闡述，持續性(非急性)寄生蟲或病毒感染與甚至免疫健全宿主針對感染性有機體或粒子之免疫豁免狀況之確立相關。此與IDO表現之局部誘導相關。Makala等人(J Infect Dis. 2011年3月1日；203(5):715-25)顯示，皮膚利什曼蟲(*Leishmania*)重大感染刺激免疫調

節酶吡啶胺2,3雙加氧酶(IDO)在局部淋巴結中表現。所誘導IDO減弱樹突細胞之T細胞刺激性功能且抑制局部T細胞對外源性及名義寄生蟲抗原之反應。IDO消融降低局部發炎及寄生蟲負荷，如同具有確立感染之小鼠中之IDO之藥理抑制一樣。de Souza Sales (Clin Exp Immunol. 2011年8月；165(2):251-63)確證吡啶胺2,3-雙加氧酶在瘤型麻風免疫抑制中之作用。Boasso等人(Blood. 2007年4月15日；109(8):3351-9)發現，HIV藉由誘導漿細胞樣樹突細胞中之吡啶胺2,3-雙加氧酶抑制CD4+ T細胞增殖，且IDO之活體外抑制可增加來自HIV感染患者之PBMC中之CD4(+) T細胞增殖反應。

可使用IDO/GCN2途徑之抑制劑藥物以增強對慢性及持續性感染之宿主免疫。

文獻：

1. Aaltoma, S.H.、P.K. Lipponen及V.M. Kosma. 2001. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and its prognostic value in prostate cancer. Anticancer Res. 21:3101-3106。

2. Brandacher, G.、Perathoner, A.、Ladurner, R.、Schneeberger, S.、Obrist, P.、Winkler, C.、Werner, E. R.、Werner-Felmayer, G.、Weiss, H. G.、Gobel, G.、Margreiter, R.、Konigsrainer, A.、Fuchs, D.、Amberger, A. Prognostic value of indoleamine 2,3- dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumorinfiltrating T cells. Clin. Cancer Res. 2006, 12, 1144-1151。

3. Bronte V、Zanovello P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. Nat Rev Immunol 5: 641-654。

4. Bronte, V.、P. Serafini、C. De Santo、I. Marigo、V. Tosello、A. Mazzoni、D.M. Segal、C. Staib、M. Lowel、G. Sutter等人2003a. IL-4- induced arginase 1 suppresses alloreactive T cells in

tumor-bearing mice. *J. Immunol.* 170:270-278。

5. Bronte, V.、P. Serafini、A. Mazzoni、D.M. Segal 及 P. Zanovello. 2003b. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions. *Trends Immunol.* 24:302-306。

6. Carmela De Santo、Paolo Serafini、Ilaria Marigo、Luigi Dolcetti、Manlio Bolla、及 Piero Del Soldato、Cecilia Melani、Cristiana Guiducci、Mario P. Colombo、Manuela Iezzi、Piero Musiani、Paola Zanovello 及 Vincenzo Bronte, Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005年3月15日；102(11): 4185-4190。

7. Cederbaum, S.D.、H. Yu、W.W. Grody、R.M. Kern、P. Yoo 及 R.K. Iyer. 2004. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.* 81:S38-44。

8. T. O'Connor、K.R. Sadleir、E. Maus、R.A. Velliquette、J. Zhao、S.L. Cole、W.A. Eimer、B. Hitt、L.A. Bembinster、S. Lammich、S.F. Lichtenthaler、S.S. Hebert、S.B. De、C. Haass、D.A. Bennett、R. Vassar, Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2alpha increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis. *Neuron*, 60 (2008), 第988-1009頁。

9. Dey, M.、Cao, C.、Sicheri, F. 及 T.E. Dever. Conserved Intermolecular Salt Bridge Required for Activation of Protein Kinases PKR, GCN2, and PERK. *JBC* 282(9): 6653, 2007。

10. Dunn, G. P.、Old, L. J.、Schreiber, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004, 21, 137-148。

11. Fallarino, F. U. Grohmann, S. You, B.C.等人 The combined effects fo tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naïve T cells. J. Immunol. 176:6752, 2006。

12. Friberg M、Jennings R、Alsarraj M、Dessureault S、Cantor A、Extermann M等人(2002). Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. Int. J Cancer 101: 151-155。

13. Harding HP、Novoa I、Zhang Y、Zeng H、Wek R、Schapira M、Ron D. Regulated translation initiation controls stress-induced gene expression in mammalian cells. Mol Cell. 2000年11月；6(5):1099-108。

14. Hou DY、Muller AJ、Sharma MD、DuHadaway J、Banerjee T、Johnson M等人(2007). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. Cancer Res 67: 792-801。

15. Keskinen, A.、S. Elgun 及 E. Yilmaz. 2001. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. Cancer Detect. Prev. 25:76-79。

16. Mellor AL、Munn DH. (2004). IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. Nat Rev Immunol 4: 762-774。

17. Mitsuda T、Hayakawa Y、Itoh M、Ohta K、Nakagawa T. ATF4 regulates gamma-secretase activity during amino acid imbalance, Biochem Biophys Res Commun. 2007年1月19日；352(3):722-7。

18. Moser, M. Dendritic cells in immunity and tolerance-do they display opposite functions? Immunity 2003, 19, 5-8。

19. Muller, A.J. 及 P.A. Scherle. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat. Rev. Cancer.* 6:613, 2006。

20. Muller AJ、Prendergast GC.(2007). Indoleamine 2,3-dioxygenase in immune suppression and cancer.*Curr Cancer Drug Targets* 7: 31-40。

21. Muller AJ、DuHadaway JB、Sutanto-Ward E、Donover PS、Prendergast GC. (2005a). Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunomodulatory target of the tumor suppressor gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature Med* 11: 312-319。

22. Muller AJ、Malachowski WP、Prendergast GC. (2005b). Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Expert Opin Ther Targets* 9: 831-849。

23. Munn, D.H.、M.D. Sharma、B. Baban、H.P. Harding、Y. Zhang、D. Ron、A.L. Mellor.GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity.* 22:633, 2005。

24. Ohta K、Mizuno A、Ueda M、Li S、Suzuki Y、Hida Y、Hayakawa-Yano Y、Itoh M、Ohta E、Kobori M、Nakagawa T. Autophagy impairment stimulates PS1 expression and gamma-secretase activity. *Autophagy.* 2010 ;6(3):345-52。

25. Okamoto, A.、Nikaido, T.、Ochiai, K.、Takakura, S.、Saito, M.、Aoki, Y.、Ishii, N.、Yanaihara, N.、Yamada, K.、Takikawa, O.、Kawaguchi, R.、Isonishi, S.、Tanaka, T.、Urashima, M. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression

profiles of serous ovarian cancer cells. Clin. Cancer Res. 2005, 11, 6030-6039。

26. Oyadomari S、Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. Cell Death Differ. 2004年4月；11(4):381-9。

27. GC Prendergast, Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. Oncogene (2008) 27, 3889-3900

28. Popovic PJ、Zeh III HJ、Ochoa JB. (2007). Arginine and immunity. J Nutr 137: 1681S-1686 S。

29. Rodriguez, P.C.、D.G. Quiceno、J. Zabaleta、B. Ortiz、A.H. Zea、M.B. Piazuelo、A. Delgado、P. Correa、J. Brayer、E.M. Sotomayor、S. Antonia、J.B. Ochoa 及 A.C. Ochoa. Arginase I Production in the Tumor Microenvironment by Mature Myeloid Cells Inhibits T-Cell Receptor Expression and Antigen-Specific T-Cell Responses. Canc. Res. 64:5839, 2004。

30. Rodriguez, P.C.、D.G. Quiceno 及 A.C. Ochoa. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progresión. Blood. 109:1568, 2007。

31. Shankaran, V.、Ikeda, H.、Bruce, A. T.、White, J. M.、Swanson, P. E.、Old, L. J.、Schreiber, R. D. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. Nature 2001, 410, 1107-1111。

32. Sharma, M.D.、B. Baban、P. Chandler、D-Y. Hou、N. Singh、H. Yagita、M. Azuma、B.R. Blazar、A.L. Mellor 及 D.H. Munn. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. J.

Clin. Invest. 117:2570, 2007。

33. Uyttenhove C、Pilotte L、Theate I、Stroobant V、Colau D、Parmentier N等人(2003). Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. Nat Med 9: 1269-1274

34. Wang, J.、M. Torbenson、Q. Wang、J.Y. Ro及M. Becich. 2003. Expression of inducible nitric oxide synthase in paired neoplastic and non-neoplastic primary prostate cell cultures and prostatectomy specimen. Urol. Oncol. 21:117-122。

35. Wek RC、Jiang HY、Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. Biochem Soc Trans. 2006 Feb;34 (Pt 1):7-11。

36. Ye J、Kumanova M、Hart LS、Sloane K、Zhang H、De Panis DN、Bobrovnikova-Marjon E、Diehl JA、Ron D、Koumenis C. The GCN2-ATF4 pathway is critical for tumour cell survival and proliferation in response to nutrient deprivation. EMBO J. 2010 Jun 16;29(12):2082-96。

具體而言，本發明係關於化合物及化合物之用途，其中抑制、調節及/或調控GCN2之信號轉導起作用。

因此，特異性抑制、調節及/或調控免疫調控性或應激壓力反應激酶、具體而言GCN2之信號轉導之小化合物的合成係合意的且係本發明之目的。

此外，本發明之目的係合成用於預防及治療腫瘤性惡性腫瘤(包括但不限於實體瘤癌症、淋巴或血液系統之癌症)、神經變性疾病及慢性感染之化合物。

已發現，本發明化合物及其鹽具有極有價值之藥理性質，同時

具有良好耐受。

此外，式I化合物可用於分離及研究GCN2之活性或表現。另外，其尤其適合用於與失調或紊亂之GCN2活性相關之疾病之診斷方法中。

式I化合物除對GCN2之優先抑制活性外亦可抑制酪胺酸激酶FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4或該等激酶之組合。

Fms樣酪胺酸激酶3 (FLT3，其亦稱作FLK-2 (胎兒肝激酶2)及STK-I (幹細胞激酶1))在造血幹細胞之增殖及分化中起重要作用。FLT3受體激酶以極高程度在80%以上骨髓性患者之細胞及一部分急性淋巴細胞性白血病細胞上表現。進而言之，亦可在患有慢性骨髓性白血病之患者之處於淋巴母細胞危象中之細胞中發現該酶。已報導，FLT3激酶亦在30%急性髓樣白血病(AML)及急性淋巴細胞性白血病(ALL)之亞群中突變(Gilliland等人，Blood 100, 1532-1542 (2002)；Stirewalt等人，Nat. Rev. Cancer, 3, 650-665 (2003)。FLT3突變中之活化突變與較差預後相關(Malempati等人，Blood, 104, 11 (2004)。FLT3抑制劑正在研發中，且一些已顯示有前景之抵抗AML之臨床效應(Levis等人，Int. J. Hematol, 52, 100- 107 (2005)。

已報導，一些小分子FLT3抑制劑可有效誘導具有FLT3活化突變之細胞系的細胞凋亡且延長在骨髓細胞中表現突變FLT3之小鼠的存活(Levis等人，Blood, 99, 3885-3891 (2002)；Kelly等人，Cancer Cell, 1, 421-432 (2002)；Weisberg等人，Cancer Cell, 1, 433-443 (2002)；Yee等人，Blood, 100, 2941-2949 (2002)。

美國專利申請案20090054358闡述用於免疫抑制且具體而言用於治療免疫有關之病症(如器官排斥、骨髓移植排斥、非骨髓根除性骨髓移植排斥、強直性脊柱炎、關節炎、再生障礙性貧血、貝切特氏病(Behcet's disease)、1型糖尿病、移植物對抗宿主疾病、格雷氏病

(Graves' disease)、自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、高IgE症候群、特發性血小板減少性紫癜症、類風濕性關節炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、多發性硬化症、重症肌無力、牛皮癬及狼瘡，尤其自體免疫疾病)之Flt3抑制劑。Flt3抑制劑亦可用於治療作為神經變性疾病之神經障礙，例如由軸索變性引起之疾病。神經變性疾病包括(例如)多發性硬化症；脫髓鞘病症，例如多發性硬化症、急性橫貫性脊髓炎，但不限於此。

Scott等人(Bioorg. Med Chem Let. (2008) 18 (17)第4794頁)闡述用於癌症治療之CSF-1R抑制劑。CSF-1R係III類受體酪胺酸激酶之成員。集落刺激因子1 (CSF-1) (亦稱作巨噬細胞/單核球集落刺激因子(M-CSF))結合至CSF-1R，從而引起信號轉導之二聚化、自體磷酸化及活化。CSF-1/CSF-1R信號傳導對於正常單核球發育係必需的。在癌症中，已鑑別原致癌性巨噬細胞且其與乳癌、卵巢癌及前列腺癌中之較差預後相關。CSF-1及CSF-1R之升高含量已在若干腫瘤類型(包括乳癌、卵巢癌及子宮內膜癌)中報導且亦已與侵襲及轉移相關。因此，CSF-1R活性之抑制可經由降低腫瘤相關之巨噬細胞(TAM)之含量對腫瘤具有多重效應且對腫瘤自身具有直接效應(C.E. Lewis、J.W. Pollard, Cancer Res., 66 (2006), 第605頁；I. Bingle、N.等人, J. Pathol., 196 (2002), 第254頁；B.M. Kacinski, Ann. Med., 27 (1995), 第79頁；E. Garwood等人, J Clin Oncol 26: 2008)。

Su JL等人 (Cancer Cell. 2006年3月；9(3):209-23)報導，VEGF-C/Flt-4軸促進癌細胞侵襲及轉移。Flt-4 (一種VEGF受體)係由其特異性配體VEGF-C活化。所得信號傳導途徑促進血管發生及/或淋巴血管發生。VEGF-C/Flt-4軸增強癌細胞遷移及侵襲並促使癌細胞轉移之促進。來自不同類型癌症之腫瘤組織之檢驗揭示Flt-4及VEGF-C表現之高程度與臨床轉移及患者存活緊密相關。Flt-4激酶之抑制可降低在不

同類型癌症中之侵襲能力。

組合對GCN2之抑制特異性與對FMS (CSF1R)之抑制特異性，FLT3或FLT4或該等激酶之組合可對處於不同疾病階段之腫瘤性惡性腫瘤之治療具有特定優勢。其可組合刺激對癌症/腫瘤細胞之免疫反應以降低腫瘤相關之巨噬細胞之含量以及轉移形成之癌症的侵襲能力的效應。在又一態樣中，對GCN2之抑制活性尤其與FLT3之抑制的組合可對神經變性病之治療有利，此乃因其可使對發炎過程之抑制效應與腦中蛋白沈積物生成之調控起協同作用。在另一態樣中，對GCN2之抑制活性尤其與FLT3之抑制之組合可為調控免疫反應以治療免疫有關之病症及發炎或自體免疫疾病提供優勢。

在又一實施例中，本發明特定而言係關於式I化合物，其抑制、調節及/或調控GCN2、FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4或該等激酶之組合之信號轉導；係關於包含該等化合物之組合物及使用其治療由GCN2、FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4或該等激酶之組合誘導或調控的疾病及併發症的方法。

本發明之又一目的係合成用於預防及治療腫瘤性惡性腫瘤(包括但不限於實體瘤癌症、淋巴或血液系統癌症)、神經變性疾病、免疫有關之病症(如關節炎、牛皮癬、狼瘡、多發性硬化症或其他自體免疫疾病)以及慢性感染之新化合物。

此外，式I化合物可用於分離及研究Syk、GCN2、FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4之活性或表現。另外，其尤其適合用於與失調或紊亂之Syk、GCN2、FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4活性相關之疾病之診斷方法中。宿主或患者可屬於任何哺乳動物物種，例如靈長類物種，尤其人類；齧齒動物，包括小鼠、大鼠及倉鼠；兔；馬、牛、狗、貓等。實驗研究對動物模型感興趣，從而提供人類疾病之治療模型。

可藉由活體外測試測定特定細胞對經本發明化合物治療之易感性。通常，將細胞之培養物與本發明化合物以不同濃度組合足以使活性劑(例如抗IgM)誘導細胞反應(例如表面標記之表現)之時間段(通常介於約1小時與1週之間)。可使用來自血液或來自活檢試樣之培養細胞實施活體外測試。藉由流式細胞儀使用識別標記之特異性抗體評定所表現表面標記之量。

劑量端視所用特定化合物、特定疾病、患者狀態等而變。治療劑量通常相當充足以減少靶組織中之不期望細胞群體同時維持患者之活力。通常繼續治療直至發生顯著減輕，例如細胞負荷減輕至少約50%，且可繼續治療直至體內基本上不再檢測到不期望細胞為止。

對於信號轉導途徑之鑑別及各種信號轉導途徑之間之相互作用的檢測而言，多名科學家已研發適宜模型或模型系統，例如細胞培養物模型(例如Khwaja等人，EMBO, 1997, 16, 2783-93)及轉基因動物模型(例如White等人，Oncogene, 2001, 20, 7064-7072)。對於信號轉導級聯中之某些階段之確定而言，可利用相互作用化合物以調控信號(例如Stephens等人，Biochemical J., 2000, 351, 95-105)。在動物及/或細胞培養物模型中或本申請案中提及之臨床疾病中，亦可使用本發明化合物作為測試激酶依賴性信號轉導途徑之試劑。

激酶活性之量測係彼等熟習此項技術者熟知之技術。使用受質(例如組蛋白(例如Alessi等人，FEBS Lett. 1996, 399, 3, 第333-338頁)或鹼性髓磷脂蛋白質)測定激酶活性之一般測試系統闡述於文獻(例如Campos-González, R.及Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, 第14535頁)中。

對於激酶抑制劑之鑑別，可利用多種分析系統。在閃爍逼近分析(Sorg等人，J. of. Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19)及閃爍板(flashplate)分析中，量測作為具有 γ ATP之受質之蛋白質或肽的放射性

磷酸化。在抑制化合物存在下，可檢測到減少之放射性信號或完全無放射性信號。進而言之，均相時間解析螢光共振能量轉移(HTR-FRET)及螢光偏振(FP)技術適用作分析方法(Sills等人，J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214)。

其他非放射性ELISA分析方法使用特異性磷酸化抗體(磷酸化AB)。磷酸化AB僅結合磷酸化受質。此結合可藉由化學發光使用二級過氧化物酶偶聯抗綿羊抗體來檢測(Ross等人，2002, Biochem. J.)。

此外，本發明係關於化合物及化合物之用途，其中抑制、調節及/或調控Syk之信號轉導起作用。

在肥大細胞活化後，信號傳導途徑中之一個關鍵事件係活化酪胺酸激酶Syk。肥大細胞藉由釋放促炎介體及細胞介素在哮喘及過敏性病中起關鍵作用。抗原介導之FcεRJ (IgE之高親和力受體)之聚集可活化肥大細胞。此觸發一系列信號傳導事件，從而引起釋放介體，包括組胺、蛋白酶、白三烯及細胞介素。該等介體引起血管滲透性增加、黏液產生、支氣管收縮、組織變性及發炎，由此在哮喘及過敏性病之病原學及症狀中起關鍵作用。Syk激酶對導致介體釋放之所有後續信號傳導起主要起始劑的作用。藉由起Syk激酶抑制劑作用之含有Syk激酶之SH2結構域之蛋白質完全抑制介體釋放來證實Syk激酶在信號傳導途徑中之關鍵作用(J. A. Taylor等人，Molec. and Cell Biol, 15: 4149-4157 (1995))。

Syk (脾-酪胺酸-激酶)係屬於細胞內酪胺酸激酶亞家族之72 kDa非受體酪胺酸激酶，該亞家族尤其包含ZAP70、Pyk2、Abl、Tie2、KDR及HER。Syk係FcR (FcγRI、II、III、FcεRI、FcαR)及BCR信號傳導之主要調節劑且在整個造血細胞譜系中、以及在纖維母細胞、破骨細胞、肝細胞、上皮細胞及神經元細胞中表現。除C端激酶結構域外，SYK亦呈現兩個SH2結構域及10個以上自體磷酸化位點¹。

在肥大細胞、B細胞、巨噬細胞、單核球、嗜中性球、嗜伊紅球、NK細胞、DC細胞、血小板及破骨細胞中，SYK藉助其兩個SH2結構域特異性募集至磷酸化ITAM (基於免疫受體酪胺酸之活化基元，其存於由單核球、巨噬細胞、肥大細胞、嗜中性球及B細胞表現之免疫受體(例如FcγRI、IIA、IIIA、FcαR、FcεRI及BCR)中)且特異性介導藉由活化彼等受體觸發的免疫受體信號傳導^{1、2}。

在BCR交聯後，由Src家族激酶Lyn磷酸化Igα/Igβ之胞質尾部之ITAM基元處的酪胺酸殘基，從而產生SYK的停泊位點，該SYK由此募集至BCR免疫複合物。隨後由Src家族激酶Lyn磷酸化並活化SYK。在活化後，SYK將磷酸化銜接蛋白BLNK，從而允許該銜接蛋白與BTK及PLCγ₂經由其各別SH2結構域相互作用。經SYK磷酸化且由此活化之BTK又將磷酸化並活化PLCγ₂，從而導致IP₃形成、Ca²⁺動員、PKC及MAPK活化且因此導致NFAT、AP-1及NFκB轉錄因子活化，從而引起B細胞之活化及表面標記表現、細胞介素釋放、存活及增殖³。在肥大細胞中，過敏原活化之FcεRI係由LYN及FYN磷酸化且募集SYK，該SYK又由LYN磷酸化且進一步自體磷酸化，從而完全活化。活化之SYK磷酸化兩個銜接分子NTAL及LAT，從而產生更多用於含有SH2之蛋白質(例如PLCγ₁、vav及PI3K之p85調節亞單元)之停泊位點，從而引起肥大細胞脫粒及細胞介素產生⁴。Syk在肥大細胞之信號轉導中之關鍵作用係由以下可重現觀察來確認：來自人類供體之不可脫粒之10-15%嗜鹼性球(循環肥大細胞)具有減少量之Syk蛋白質^{5、6}。另外，破骨細胞之骨再吸收活性需要SYK。在由αvβ3整合素刺激破骨細胞後，SYK最可能由c-Src以DAP-12 / FcγRII依賴性機制磷酸化，從而導致SPL-76及Vav3磷酸化及隨後之細胞骨骼重組。SYK缺乏性破骨細胞無活性且顯示缺陷性細胞骨骼重組。與此相關，SYK缺乏性胚胎顯示缺陷性骨量^{7、8}。

淋巴結中BCR介導之B細胞活化、以及關節中FcR介導之樹突細胞、單核球、巨噬細胞、嗜中性球及肥大細胞中活化係在類風濕性關節炎(RA)期間發生之細胞病理-生理機制的基本組份。此外，破骨細胞活化導致骨及軟骨破壞，其係此病理學之標誌⁹。因此，SYK信號傳導應在關節炎發展期間在發炎位點周圍及在發炎位點上起關鍵作用¹⁰。實際上，在RA之鼠類模型中，由Rigel研發之可經口利用之Syk抑制劑R406誘導臨床評分顯著改善且顯著降低細胞介素之血清濃度以及骨質侵蝕^{11、12}。此外，此抑制劑已在人類中之RA II期研究中顯示功效(ACR評分改善)及良好耐受性^{13、14、15}。

在SLE中，B細胞基本上經由產生自體抗體從而引起免疫複合物形成、刺激Fc受體且最後引起發炎之過量且長期活化而促使發病。在SLE之鼠類模型中，利用Syk抑制劑治療可減少類別轉換生髮中心B細胞、邊緣區B細胞、新形成B細胞及濾泡B細胞之數量，且因此產生疾病減輕效應¹⁸。

儘管TCR信號在胸腺細胞及初始T細胞中係由細胞內酪胺酸激酶ZAP-70傳遞，但若干研究指示，分化效應子T細胞(例如彼等參與多發性硬化症(MS)或全身性紅斑狼瘡(SLE)之病理生理學者)顯示TCR ζ 鏈之下調及TCR/CD3鏈之伴隨上調及其與FcR γ 之相互作用。彼等研究顯示，效應子細胞中之TCR/CD3/FcR γ 複合物募集且活化酪胺酸激酶Syk (而非ZAP-70)TCR信號傳導中之此生理轉換僅發生於效應子中，且在初始或記憶T細胞中不發生^{16、17、18}。則在SLE之鼠類模型中已顯示SYK抑制劑可延遲疾病進展並改善存活不足為奇^{17、18、19、20、21}。

發現SYK抑制劑亦可用於哮喘、過敏症、多發性硬化症及其他疾病(例如血小板減少性紫癜症及T或B細胞淋巴瘤)^{1、10、14、22-35}。利用Syk抑制劑治療患病前NZB/W小鼠可預防腎病之發展，其係藉由腎小

球硬化、腎小管損傷、蛋白尿及BUN含量中降低來證實¹⁸。

參考文獻

1. Turner, M.、Schweighoffer, E.、Colucci, F.、Di Santo, J.P.及Tybulewicz, V.L. Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signalling. *Immunol Today* **21**, 148-154 (2000)。
2. Ghosh, D.及Tsokos, G.C. Spleen tyrosine kinase: an Src family of non-receptor kinase has multiple functions and represents a valuable therapeutic target in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity* **43**, 48-55。
3. Lindvall, J.M.等人，Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* **203**, 200-215 (2005)。
4. Gilfillan, A.M.及Tkaczyk, C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* **6**, 218-230 (2006)。
5. Gomez, G.、Schwartz, L.及Kepley, C. Syk deficiency in human non-releaser lung mast cells. *Clin Immunol* **125**, 112-115 (2007)。
6. Kepley, C.L.、Youssef, L.、Andrews, R.P.、Wilson, B.S.及Oliver, J.M. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *J Allergy Clin Immunol* **104**, 279-284 (1999)。
7. Zou, W.等人，Syk, c-Src, the alphavbeta3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol* **176**, 877-888 (2007)。
8. Reeve, J.L.等人，SLP-76 couples Syk to the osteoclast cytoskeleton. *J Immunol* **183**, 1804-1812 (2009)。
9. Klareskog, L.、Catrina, A.I.及Paget, S. Rheumatoid arthritis.

Lancet **373**, 659-672 (2009)。

10. Wong, B.R.、Grossbard, E.B.、Payan, D.G.及Masuda, E.S. Targeting Syk as a treatment for allergic and autoimmune disorders. *Expert Opin Investig Drugs* **13**, 743-762 (2004)。

11. Braselmann, S.等人，R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* **319**, 998-1008 (2006)。

12. Pine, P.R.等人，Inflammation and bone erosion are suppressed in models of rheumatoid arthritis following treatment with a novel Syk inhibitor. *Clin Immunol* **124**, 244-257 (2007)。

13. Tomillero, A. 及 Moral, M.A. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **31**, 47-57 (2009)。

14. Bajpai, M. Fostamatinib, a Syk inhibitor prodrug for the treatment of inflammatory diseases. *IDrugs* **12**, 174-185 (2009)。

15. Weinblatt, M.E.等人，Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* **58**, 3309-3318 (2008)。

16. Krishnan, S.、Warke, V.G.、Nambiar, M.P.、Tsokos, G.C.及Farber, D.L. The FcR gamma subunit and Syk kinase replace the CD3 zeta-chain and ZAP-70 kinase in the TCR signaling complex of human effector CD4 T cells. *J Immunol* **170**, 4189-4195 (2003)。

17. Krishnan, S. 等人，Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells. *J Immunol* **181**, 8145-8152 (2008)。

18. Bahjat, F.R. 等人，An orally bioavailable spleen tyrosine

kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum* **58**, 1433-1444 (2008)。

19. Smith, J.等人，A Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor Reduces the Severity of Established Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* (2009)。

20. Enyedy, E.J.等人，Fc epsilon receptor type I gamma chain replaces the deficient T cell receptor zeta chain in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **44**, 1114-1121 (2001)。

21. Perl, A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity* **43**, 32-47。

22. Smith, J.等人，A spleen tyrosine kinase inhibitor reduces the severity of established glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* **21**, 231-236。

23. Sanderson, M.P.、Gelling, S.J.、Rippmann, J.F.及 Schnapp, A. Comparison of the anti-allergic activity of Syk inhibitors with optimized Syk siRNAs in FcepsilonRI-activated RBL-2H3 basophilic cells. *Cell Immunol* **262**, 28-34。

24. Podolanczuk, A.、Lazarus, A.H.、Crow, A.R.、Grossbard, E. 及 Bussel, J.B. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* **113**, 3154-3160 (2009)。

25. Bajpai, M.、Chopra, P.、Dastidar, S.G. 及 Ray, A. Spleen

tyrosine kinase: a novel target for therapeutic intervention of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* **17**, 641-659 (2008)。

26. Friedberg, J.W.等人，Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **115**, 2578-2585。

27. Gao, C.等人，Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require FcγRIIa and the integrin β3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest* **119**, 504-511 (2009)。

28. Marjon, K.D.、Marnell, L.L.、Mold, C.及 Du Clos, T.W. Macrophages activated by C-reactive protein through Fc γRI transfer suppression of immune thrombocytopenia. *J Immunol* **182**, 1397-1403 (2009)。

29. Chen, L.等人，SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **111**, 2230-2237 (2008)。

30. Ponzoni, M.等人，Syk expression patterns differ among B-cell lymphomas. *Leuk Res* (2010)。

31. Pechloff, K.等人，The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *J Exp Med* **207**, 1031-1044 (2009)。

32. Uckun, F.M.、Ek, R.O.、Jan, S.T.、Chen, C.L.及 Qazi, S. Targeting SYK kinase-dependent anti-apoptotic resistance pathway in B-lineage acute lymphoblastic leukaemia (ALL) cells with a potent SYK inhibitory pentapeptide mimic. *Br J Haematol* **149**, 508-517 (2010)。

33. Wilcox, R.A.等人，Inhibition of Syk protein tyrosine kinase induces apoptosis and blocks proliferation in T-cell non-Hodgkin's

lymphoma cell lines. *Leukemia* **24**, 229-232 (2009)。

34. Feldman, A.L.等人，Overexpression of Syk tyrosine kinase in peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia* **22**, 1139-1143 (2008)。

35. Wang, L. 等人，Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer. *Cancer Res* **63**, 4724-4730 (2003)。

除肥大細胞外，Syk亦在其他造血細胞(包括B細胞)中表現，其中認為其在轉導將不成熟B細胞轉化為成熟再循環B細胞所需之信號中起重要作用(M. Turner 等人，*Immunology Today*, 21: 148 (2000))。據報導，B細胞在一些發炎病況(例如狼瘡(O. T. Chan 等人，*Immunological Rev*, 169: 107-121 (1999))及類風濕性關節炎(A. Gause 等人，*Biodrugs*, 15(2): 73-79 (2001))中起重要作用。

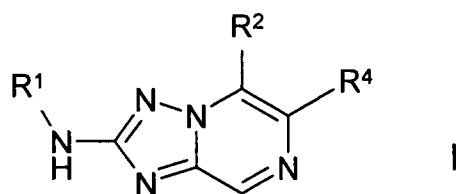
亦報導，Syk係 β 澱粉樣蛋白及普里昂蛋白(prion)原纖維中導致產生神經毒性產物之信號傳導級聯的元件(C. K. Combs 等人，*J. Neurosci*, 19: 928-939 (1999))。進而言之，Syk之抑制劑阻斷該等神經毒性產物之產生。因此，呋喃并吡啶衍生物將可能用於治療阿茲海默氏病及有關神經發炎疾病。另一報導(Y. Kuno等人，*Blood*, 97, 1050-1055 (2001))證實，Syk在惡性進展中起重要作用。發現TEL-Syk融合蛋白可轉化造血細胞，此表明其在造血細胞惡性腫瘤之發病中起作用。因此，本發明主張之化合物可用於治療某些類型之癌症。

先前技術文獻

三唑并嘧啶衍生物在WO 2005/012307 A1及WO 2006/075023 A2中闡述為用於治療諸如阿茲海默氏病或糖尿病等疾病之GSK3抑制劑。

【發明內容】

本發明係關於式I化合物



其中

R^1 表示 Ar、COHet 或 Het，

R^2 表示 H、 Ar^1 、NHHet 或 Het，

R^3 表示 H 或 A' ，

R^4 表示 H、A、 Ar^1 、Het、Hal、 $NHAr^1$ 或 CN，

Ar 表示苯基或萘基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、A、Cyc、 $[C(R^3)_2]_pOA$ 、 $[C(R^3)_2]_pOH$ 、CN、 $NHCOHet^1$ 、 $NHCOA$ 、 $NHCO[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $CONH[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 NR^3SO_2A 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 $S(O)_nA$ 、 $COHet^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$ 及/或 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ ，

Ar^1 表示苯基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、A、苯基、 $CONH_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pCN$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 及/或 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ ，

Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡吩基、吲哚基、異吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、喹啉基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氫吲哚基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基，其未經取代或經以下基團單取代、二取代或三取代：Hal、A、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 NO_2 、CN、 $[C(R^6)_2]_pCOOR^3$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 NR^3COA 、 NR^3SO_2A 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 $S(O)_nA$ 、 $COHet^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ 及/或 $=O$ ，

Het^1 表示二氫吡咯基、吡咯啉基、氮雜環丁基、氧雜丁環基、

四氫咪唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、四氫呋喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、六氫噻吩基、六氫嘧啶基、[1,3]二氧雜環戊基、四氫吡喃基、吡啶基或六氫吡喃基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、CN、OH、OA、COOA、CONH₂、S(O)_nA、S(O)_nAr、COA、A及/或=O，

A 表示具有1至10個C原子之無支鏈或具支鏈烷基，其中一個或兩個非毗鄰CH-及/或CH₂-基團可由N-、O-及/或S原子替代且其中1至7個H原子可由F或Cl替代，

Cyc 表示具有3至7個C原子之環狀烷基，其未經取代或經[C(R³)₂]_pOH或CN單取代，

A' 表示具有1、2、3或4個C原子之無支鏈或具支鏈烷基，

Hal 表示F、Cl、Br或I，

n 表示0、1或2，

m 表示1、2或3，

p 表示0、1、2、3或4，

及其醫藥上有用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構體及立體異構體，包括其所有比率之混合物。

本發明亦係關於該等化合物之光學活性形式(立體異構體)、對映異構體、外消旋體、非對映異構體及水合物及溶劑合物。

本發明亦係關於式I化合物之鹽之溶劑合物，例如鹽酸鹽之單水合物或二水合物。

此外，本發明係關於式I化合物之醫藥上可接受之衍生物。

【圖式簡單說明】

無

術語化合物之溶劑合物被視為意指該等化合物之惰性溶劑分子加合物，其係由於其相互吸引力而形成。溶劑合物係(例如)單水合物

或二水合物或醇鹽。

術語醫藥上可接受之衍生物被視為意指(例如)本發明化合物之鹽亦及所謂前藥化合物。

如本文所用且除非另外指明，否則術語「前藥」意指可在生物條件(活體外或活體內)下水解、氧化或以其他方式反應以提供活性化合物、具體而言式I化合物的式I化合物之衍生物。前藥之實例包括(但不限於)包括可生物水解部分(例如可生物水解醯胺、可生物水解酯、可生物水解胺基甲酸酯、可生物水解碳酸酯、可生物水解醯脲及可生物水解磷酸鹽類似物)之式I化合物之衍生物及代謝物。在某些實施例中，具有羧基官能基之化合物之前藥係羧酸之低碳烷基酯。羧酸酯通常係藉由酯化分子上存在之任一羧酸部分形成。前藥通常可使用熟知方法製備，例如彼等由Burger 's Medicinal Chemistry and Drug Discovery第6版(Donald J. Abraham編輯，2001, Wiley)及Design and Application of Prodrugs (H.Bundgaard編輯，1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)所述者。

表述「有效量」表示在組織、系統、動物或人類中引起生物或醫藥反應或(例如)研究者或醫師所尋求或期望之藥劑或醫藥活性成份之量。

另外，表述「治療有效量」表示與未接受此量之相應個體相比具有以下結果之量：

改良對疾病、症候群、病況、病狀、病症或副作用之治療、治癒、預防或消除，或亦減慢疾病、病狀或病症之進展。

表述「治療有效量」亦涵蓋可有效地增加正常生理功能之量。

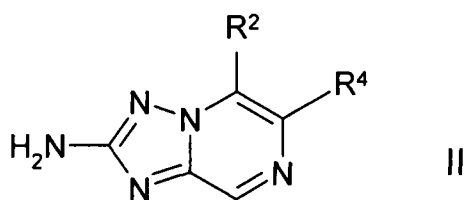
本發明亦係關於式I化合物之混合物的用途，例如，兩種非對映異構體之比率為(例如) 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000之混合物。

此等係立體異構體化合物之尤佳混合物。

「互變異構體」係指彼此平衡之化合物之異構體形式。異構體形式之濃度將端視發現化合物之環境而定且可端視(例如)化合物係固體或呈有機或水溶液而不同。

本發明係關於式I化合物及其鹽及製備式I化合物及其醫藥上有用之鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體之方法，其特徵在於

使式II化合物



其中R²及R⁴具有技術方案1中指示之含義，

與式III化合物反應



其中R¹具有技術方案1中指示之含義且

L表示Cl或Br，

及/或

將該式I之鹼或酸轉化成其一種鹽。

除非另外指明，否則上文及下文之基團R¹、R²及R⁴具有針對式I指示之含義。

A表示無支鏈(直鏈)或具支鏈烷基，且具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個C原子。A較佳表示甲基，進而言之表示乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，進而言之亦表示戊基、1-、2-或3-甲基丁基、1,1-、1,2-或2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基，進而言之較佳(例如)三氟甲基。

A 尤佳地表示具有 1、2、3、4、5 或 6 個 C 原子之烷基，較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或 1,1,1-三氟乙基。

此外，A 表示(例如) CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 CH_2NHCH_2 或 NHCH_2CH_3 。

Cyc 較佳表示環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

A' 較佳表示甲基、乙基、丙基、異丙基或丁基。

R^2 較佳表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基或四唑基，其未經取代或經以下基團單取代： A 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Cyc}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Ar}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$ 、 CN 或 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{COOR}^3$ 。

R^3 較佳表示 H 或具有 1、2、3 或 4 個 C 原子之烷基，尤佳 H 或甲基。

Ar 表示(例如)鄰-、間-或對-甲苯基、鄰-、間-或對-乙基苯基、鄰-、間-或對-丙基苯基、鄰-、間-或對-異丙基苯基、鄰-、間-或對-第三丁基苯基、鄰-、間-或對-羥基苯基、鄰-、間-或對-硝基苯基、鄰-、間-或對-胺基苯基、鄰-、間-或對-(N-甲基胺基)苯基、鄰-、間-或對-(N-甲基胺基羰基)苯基、鄰-、間-或對-甲氧基苯基、鄰-、間-或對-乙氧基苯基、鄰-、間-或對-乙氧基羰基苯基、鄰-、間-或對-(N,N-二甲基胺基)苯基、鄰-、間-或對-(N,N-二甲基胺基羰基)苯基、鄰-、間-或對-(N-乙基胺基)苯基、鄰-、間-或對-(N,N-二乙基胺基)苯基、鄰-、間-或對-氟苯基、鄰-、間-或對-溴苯基、鄰-、間-或對-氯苯基、鄰-、間-或對-(甲基磺醯胺基)苯基、鄰-、間-或對-(甲基磺醯基)苯基、鄰-、間-或對-氰基苯基、鄰-、間-或對-羧基苯基、鄰-、間-或對-甲氧基羰基苯基、鄰-、間-或對-甲醯基苯基、鄰-、間-或對-乙醯基苯基、鄰-、間-或對-胺基磺醯基苯基、鄰-、間-或對-[2-(嗎啉-4-

基)乙氧基]苯基、鄰-、間-或對-[3-(N,N-二乙基胺基)丙氧基]苯基，進而言之較佳2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴苯基、2,4-或2,5-二硝基苯基、2,5-或3,4-二甲氧基苯基、3-硝基-4-氯苯基、3-胺基-4-氯-、2-胺基-3-氯-、2-胺基-4-氯-、2-胺基-5-氯-或2-胺基-6-氯苯基、2-硝基-4-N,N-二甲基胺基-或3-硝基-4-N,N-二甲基胺基苯基、2,3-二胺基苯基、2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或3,4,5-三氯苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2-羥基-3,5-二氯苯基、對-碘苯基、3,6-二氯-4-胺基苯基、4-氟-3-氯苯基、2-氟-4-溴苯基、2,5-二氟-4-溴苯基、3-溴-6-甲氧基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、3-氯-4-乙醯胺基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-胺基-6-甲基苯基、3-氯-4-乙醯胺基苯基或2,5-二甲基-4-氯苯基。

Ar進而言之較佳表示苯基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、A、Cyc、 $[C(R^3)_2]_pOA$ 、 $[C(R^3)_2]_pOH$ 、CN、 $NHCOHet^1$ 、 $NHCOA$ 、 $NHCO[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $CONH[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 NR^3SO_2A 、 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $COHet^1$ 及/或 $S(O)_nA$ 。

Ar^1 較佳表示苯基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、A、苯基、 $CONH_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pCN$ 、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 及/或 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 。

Het較佳表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、吡嗪基、異吡嗪基、苯并咪唑基、吡唑基、噻啉基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氫吡啶基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基，其未經取代或經以下基團單取代、二取代或三取代：

A、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 及/或=O。

Het尤佳表示吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、吲唑基、喹啉基或二氫吲哚基，其未經取代或經以下基團單取代、二取代或三取代：

A、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 及/或=O。

Het¹較佳表示二氫吡咯基、吡咯啉基、氮雜環丁基、氧雜丁環基、四氫咪唑基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、四氫呋喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、六氫噻吩基、六氫嘧啶基、[1,3]二氧雜環戊基、四氫吡喃基、吡啶基或六氫吡嗪基，其未經取代或經A單取代或二取代。

Het¹尤佳表示嗎啉基或六氫吡嗪基，其未經取代或經A單取代或二取代。

Hal較佳表示F、Cl或Br以及I，尤佳F或Cl。

貫穿本發明，出現一次以上之所有基團均可相同或不同，亦即，彼此獨立。

式I化合物可具有一或多個對掌性中心且因此可以各種立體異構體形式出現。式I涵蓋所有該等形式。

因此，本發明具體而言係關於式I化合物，其中該等基團中之至少一者具有上文所指示較佳含義中之一者。化合物之一些較佳基團可由以下子式Ia至Ie表示，其符合式I且其中未更詳細命名之基團具有針對式I指示之含義，但其中

在Ia中 Ar 表示苯基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、A、Cyc、 $[C(R^3)_2]_pOA$ 、 $[C(R^3)_2]_pOH$ 、CN、NHCOHet¹、NHCOA、NHCO $[C(R^3)_2]_pCyc$ 、CONH $[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 NR^3SO_2A 、 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、COHet¹及/或 $S(O)_nA$ ；

在Ib中 Ar¹ 表示苯基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、A、苯基、CONH₂、 $[C(R^3)_2]_pCN$ 、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 及/或

$[C(R^3)_2]_pHet^1$;

在Ic中 Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡吩基、吲哚基、異吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、喹啉基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氫吲哚基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基，其未經取代或經以下基團單取代、二取代或三取代：A、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 及/或=O；

在Id中 Het^1 表示二氫吡咯基、吡咯啶基、氮雜環丁基、氧雜丁環基、四氫咪唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、四氫呋喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、六氫噻吩基、六氫嘧啶基、[1,3]二氧雜環戊基、四氫吡喃基、吡啶基或六氫吡吩基，其未經取代或經A單取代或二取代；

在Ie中 R^1 表示Ar、COHet或Het，

R^2 表示H、 Ar^1 、NHHet或Het，

R^3 表示H或A'，

R^4 表示H、A、 Ar^1 、Het、Hal、NHA Ar^1 或CN，

Ar 表示苯基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、A、Cyc、 $[C(R^3)_2]_pOA$ 、 $[C(R^3)_2]_pOH$ 、CN、NHCOHet¹、NHCOA、NHCO $[C(R^3)_2]_pCyc$ 、CONH $[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 NR^3SO_2A 、 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、COHet¹及/或S(O)_nA，

Ar^1 表示苯基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、A、苯基、CONH₂、 $[C(R^3)_2]_pCN$ 、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 及/或 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ ，

Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、

嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、吲唑基、喹啉基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氫吡啶基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基，其未經取代或經以下基團單取代、二取代或三取代： A 、 $[C(R^3)_2]_p\text{Het}^1$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 及/或 $=O$ ，

Het^1 表示二氫吡咯基、吡咯啉基、氮雜環丁基、氧雜丁環基、四氫咪唑基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、四氫呋喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、六氫噻吩基、六氫嘧啶基、[1,3]二氧雜環戊基、四氫吡喃基、吡啶基或六氫吡嗪基，其未經取代或經 A 單取代或二取代，

A 表示具有1至10個C原子之無支鏈或具支鏈烷基，其中1至7個H原子可由F或Cl替代，

Cyc 表示具有3至7個C原子之環狀烷基，其未經取代或經 $[C(R^3)_2]_p\text{OH}$ 或CN單取代，

A' 表示具有1、2、3或4個C原子之無支鏈或具支鏈烷基，

Hal 表示F、Cl、Br或I，

n 表示0、1或2，

p 表示0、1、2、3或4；

及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體，包括其所有比率之混合物。

另外，式I化合物亦及用於其製備之起始材料係藉由本身已為人所知的方法製備，如文獻(例如在權威著作中，例如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)中所述，確切而言此處亦可使用此處未更詳細提及之本身已知之變化形式。

通常已知式II及III之起始化合物。然而，若其係新穎化合物，則其可藉由本身已知之方法製備。

式I化合物可較佳藉由使式II化合物與式III化合物反應獲得。

該反應通常係在熟習此項技術者已知且已知且適於該反應之Buchwald條件下實施。

端視所用條件而定，反應時間介於幾分鐘與14天之間，反應溫度介於約0°與140°之間，通常介於20°與120°之間，具體而言介於約60°與約110°之間。

適宜惰性溶劑之實例係烴，例如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴，例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，例如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，例如二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃(THF)或二惡烷；二醇醚，例如乙二醇單甲基或單乙基醚，乙二醇二甲基醚(二乙二醇二甲醚)；酮，例如乙酮或丁酮；醯胺，例如乙醯胺、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺(DMF)；腈，例如乙腈；亞砜，例如二甲亞砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸，例如甲酸或乙酸；硝基化合物，例如硝基甲烷或硝基苯；酯，例如乙酸乙酯或該等溶劑之混合物。

尤佳者係非質子溶劑，尤佳THF。

此外，游離胺基可有利地在惰性溶劑(例如二氯甲烷或THF)中、及/或在鹼(例如三乙胺或吡啶)存在下、在介於-60°與+30°之間之溫度下以習用方式使用醯氯或酞醯化或使用未經取代或經取代之烷基鹵烷基化。

醫藥鹽及其他形式

該等本發明化合物可以其最終非鹽形式使用。另一方面，本發明亦涵蓋呈醫藥上可接受之鹽形式之該等化合物的用途，其可藉由此項技術中已知程序衍生自各種有機及無機酸及鹼。式I化合物之醫藥

上可接受之鹽形式大多數係藉由習用方法來製備。若式I化合物含有羧基，則其適宜鹽中之一者可藉由使該化合物與適宜鹼反應以產生相應鹼加成鹽來形成。該等鹼係(例如)鹼金屬氫氧化物，包括氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化鋰；鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鋇及氫氧化鈣；鹼金屬醇鹽，例如乙醇鉀及丙醇鈉；及各種有機鹼，例如六氫吡啶、二乙醇胺及N-甲基麩胺鹽胺。同樣包括式I化合物之鋁鹽。在某些式I化合物之情形下，可藉由用醫藥上可接受之有機及無機酸(例如鹵化氫，例如氯化氫、溴化氫或碘化氫)、其他礦物酸及其相應鹽(例如硫酸鹽、硝酸鹽或磷酸鹽及諸如此類)及烷基-及單芳基磺酸鹽(例如乙烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽)及其他有機酸及其相應鹽(例如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、抗壞血酸鹽及諸如此類)處理該等化合物形成酸加成鹽。因此，式I化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽包括以下：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、精胺酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate或besylate)、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、辛酸鹽、氯化物、氯苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、磷酸二氫鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、富馬酸鹽、半乳糖二酸鹽(來自黏酸)、半乳糖醛酸鹽、葡庚酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘油磷酸鹽、半琥珀酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基苯甲酸鹽、磷酸一氫鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯基乙酸酯、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、膦酸鹽、鄰苯二甲酸鹽，但並不代表具有限制性。

此外，本發明化合物之鹼式鹽包括鋁、銨、鈣、銅、鐵(III)、鐵(II)、鋰、鎂、錳(III)、錳(II)、鉀、鈉及鋅鹽，但此並不意欲代表具有限制性。在上述鹽中，較佳者係銨鹽；鹼金屬鹽鈉及鉀鹽，及鹼土金屬鹽鈣及鎂鹽。衍生自醫藥上可接受之無毒性有機鹼之式I化合物之鹽包括以下之鹽：一級、二級及三級胺、經取代之胺，亦包括天然經取代之胺、環狀胺及鹼性離子交換樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺(苯乍生(benzathine))、二環己基胺、二乙醇胺、二乙基胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基六氫吡啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺(hydrabamine)、異丙基胺、利多卡因(lidocaine)、離胺酸、葡甲胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、嗎啉、六氫吡啶、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙醇胺、三乙胺、三甲基胺、三丙基胺及叁(羥基甲基)甲基胺(胺丁三醇(tromethamine))，但此並不意欲代表具有限制性。

可使用以下試劑四級化含有含鹼性氮之基團之本發明化合物：例如(C₁-C₄)烷基鹵，例如甲基、乙基、異丙基及第三丁基氯化物、溴化物及碘化物；二(C₁-C₄)烷基硫酸鹽，例如二甲基、二乙基及二戊基硫酸鹽；(C₁₀-C₁₈)烷基鹵；例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物；及芳基(C₁-C₄)烷基鹵，例如苄基氯化物及苄基溴化物。本發明之水溶性及油溶性化合物均可使用該等鹽製備。

上述較佳醫藥鹽包括乙酸鹽、三氟乙酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、半琥珀酸鹽、馬尿酸鹽、氫氨酸鹽、氫溴酸鹽、羥乙磺酸鹽、扁桃酸鹽、葡甲胺、硝酸鹽、油酸鹽、膦酸鹽、新戊酸鹽、磷酸鈉、硬脂酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸

鹽、硫代蘋果酸鹽、甲苯磺酸鹽及胺丁三醇，但此並不意欲代表具有限制性。

尤佳者係氫氯酸鹽、二氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽及琥珀酸鹽。

式I之鹼性化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足量期望酸接觸、從而以習用方式引起形成鹽來製備。游離鹼可藉由使鹽形式與鹼接觸並以習用方式分離游離鹼來再生。游離鹼形式在某一方面關於某些物理性質(例如於極性溶劑中之溶解度)不同於其相應鹽形式；然而，出於本發明之目的，鹽原本對應於其各別游離鹼形式。

如所提及，式I化合物之醫藥上可接受之鹼加成鹽係利用金屬或胺(例如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺)形成。較佳金屬係鈉、鉀、鎂及鈣。較佳有機胺係N,N'-二苳基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺及普魯卡因。

本發明酸性化合物之鹼加成鹽係藉由使游離酸形式與足量期望鹼接觸、從而以習用方式引起形成鹽來製備。游離酸可藉由使鹽形式與酸接觸並以習用方式分離游離酸來再生。游離酸形式在某一方面關於某些物理性質(例如於極性溶劑中之溶解度)不同於其相應鹽形式；然而，出於本發明之目的，鹽原本對應於其各別游離酸形式。

若本發明化合物含有一個以上能夠形成此類型之醫藥上可接受之鹽之基團，則本發明亦涵蓋多重鹽。典型多重鹽形式包括(例如)二酒石酸鹽、二乙酸鹽、二富馬酸鹽、二葡甲胺、二磷酸鹽、二鈉及三氫氯酸鹽，但此並不意欲代表具有限制性。

就上文所述內容而言，可見表述「醫藥上可接受之鹽」在本發明上下文中可視為意指活性成份，其包含呈其鹽中之一者形式之式I化合物，具體而言，若此鹽形式與該活性成份之游離形式或先前所用活性成份之任一其他鹽形式相比賦予該活性成份以改良藥物動力學性

質時。活性成份之醫藥上可接受之鹽形式亦可提供初次具有期望藥物動力學性質之此活性成份，該活性成份先前並不具有該期望藥物動力學性質且關於其於體內治療功效方面，該期望藥物動力學性質對該活性成份甚至具有積極影響。

同位素

此外，式I化合物意欲包括其同位素標記形式。除化合物之一或多個原子經原子質量或質量數不同於通常天然存在之原子質量或質量數之原子代替的事實外，式I化合物之同位素標記形式與此化合物相同。易於商業購得且可藉由熟知方法納入式I化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有上述同位素及/或其他原子之其他同位素中之一或多者之式I化合物、其前藥或醫藥上可接受之鹽意欲為本發明之一部分。同位素標記之式I化合物可以多種有益方式使用。舉例而言，納入(例如)放射性同位素(例如 ^3H 或 ^{14}C)之同位素標記之式I化合物適於藥劑及/或受質組織分佈分析。該等放射性同位素(亦即氚(^3H)及碳-14 (^{14}C))由於製備簡單且可檢測性優良而尤佳。納入式I化合物中之較重同位素(例如氘(^2H))由於此同位素標記之化合物之較高代謝穩定性而具有治療優勢。較高代謝穩定性直接轉變為增加之活體內半衰期或較低劑量，此在大多數情況下可代表本發明之較佳實施例。同位素標記之式I化合物通常可藉由實施合成方案及相關說明、本文中之實例部分及製備部分中所揭示之程序用易於購得之同位素標記之反應物替代無同位素標記之反應物來製備。

出於藉由一級動力同位素效應操控化合物之氧化代謝之目的，亦可向式I化合物中納入氘(^2H)。一級動力同位素效應係自同位素核交換產生之化學反應之速率的變化，其又係由此同位素交換後共價鍵形

成所必需之基態能量之變化引起。較重同位素之交換通常可降低化學鍵之基態能量且由此引起限制速率之鍵斷裂速率降低。若在鞍點區域中或在其附近沿多產物反應之坐標發生鍵斷裂，則可實質上改變產物分佈比。關於解釋：若氘在不可交換之位置處鍵結至碳原子，則 $k_M/k_D = 2-7$ 之速率差係典型的。若此速率差成功地適於易於氧化之式I化合物，則此化合物之活體內特性可顯著經修飾且可改良藥物動力學性質。

在發現並研發治療劑時，熟習此項技術者試圖優化藥物動力學參數，同時保留合意之活體外性質。合理地假定，許多藥物動力學特性較差之化合物易於氧化代謝。目前可用之活體外肝微粒體分析提供關於此類型之氧化代謝過程之有價值之資訊，此又允許合理設計經由抵抗該氧化代謝而具有改良穩定性之式I之氘化化合物。藉此顯著改良式I化合物之藥物動力學特性，且該等改良可定量表示在活體內半衰期($t/2$)、最大治療效應下之濃度(C_{max})、劑量反應曲線下面積(AUC)及F；以及降低之清除率、劑量及材料成本方面。

下文意欲闡釋上文：製備對氧化代謝具有多個潛在攻擊位點(例如苺基氫原子及鍵結至氮原子之氫原子)之式I化合物作為一系列類似物，其中不同氫原子組合由氘原子替代，以使一些、大部分或所有該等氫原子由氘原子替代。測定半衰期有利於精確測定改良對氧化代謝之抗性之改良程度。以此方式，確定由於此類型之氘-氫交換，母體化合物之半衰期可延長高達100%。

式I化合物中之氘-氫交換亦可用於達成起始化合物之代謝物譜之有利修飾，以減少或消除不期望毒性代謝物。舉例而言，若經由氧化碳-氫(C-H)鍵斷裂產生毒性代謝物，則可合理地假定，氘化類似物將大大減少或消除不期望代謝物之產生，即使特定氧化並非決定速率之步驟。關於氘-氫交換之當前技術之其他資訊可參見(例如) Hanzlik等

人，J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider等人，J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985，Gillette等人，Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994及Jarman等人，Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993。

此外，本發明係關於包含至少一種式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體(包括其所有比率之混合物)及視情況賦形劑及/或佐劑的藥劑。

醫藥調配物可以劑量單元形式投與，其中每一劑量單元包含預定量之活性成份。端視所治療病況、投與方法及患者之年齡、體重及病況而定，該單元可包含(例如) 0.5 mg至1 g、較佳1 mg至700 mg、尤佳5 mg至100 mg本發明化合物，或醫藥調配物可以劑量單元形式投與，其中每一劑量單元包含預定量之活性成份。較佳劑量單元調配物係彼等包含如上文所指示日劑量或部分劑量或其相應分數之活性成份者。此外，此類型之醫藥調配物可使用醫藥技術中通常已知之方法製備。

醫藥調配物可適合藉由任一期望適宜方法投與，例如經口(包括經頰或舌下)、直腸、鼻、局部(包括經頰、舌下或經皮)、陰道或非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內或真皮內)方法。此等調配物可使用醫藥技術中已知之所有方法來製備，舉例而言，藉由組合活性成份與賦形劑或佐劑。

適合經口投與之醫藥調配物可作為諸如膠囊或錠劑等獨立單元；粉劑或顆粒；存於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用發泡體或發泡體食品；或水包油型液體乳液或油包水型液體乳液投與。

因此，舉例而言，在以錠劑或膠囊形式經口投與之情形下，活性成份組份可與經口、非毒性且醫藥上可接受之惰性賦形劑(例如乙

醇、甘油、水及諸如此類)組合。藉由將該化合物研磨成適宜微細大小並將其與以類似方式研磨之醫藥賦形劑(例如，可食用碳水化合物，例如澱粉或甘露醇)混合來製備粉劑。亦可存在矯味劑、防腐劑、分散劑及染劑。

藉由如上文所述製備粉末混合物並用其填充成型明膠殼來生產膠囊。在實施填充操作之前可向粉末混合物中添加助流劑及潤滑劑，例如，高度分散之矽酸、滑石粉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或呈固體形式之聚乙二醇。亦可添加諸如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉等崩解劑或增溶劑以便在服用膠囊後改良藥劑之生物利用度。

另外，倘若需要或必需，則亦可將適宜黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及染劑納入該混合物中。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖類(例如葡萄糖或 β -乳糖)、自玉米製成的甜味劑、天然及合成膠(例如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及諸如此類。該等劑型中所用之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及諸如此類。崩解劑包括(但不限於此)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及諸如此類。可藉由(例如)製備粉末混合物、將該混合物製粒或乾燥壓縮、添加潤滑劑及崩解劑並壓縮整體混合物以得到錠劑來調配錠劑。可藉由將以適宜方式研磨之化合物與稀釋劑或鹼如上文所述混合且視情況與黏合劑(例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠或聚乙炔基吡咯啉酮)、溶解阻滯劑(例如石蠟)、吸收促進劑(例如四級鹽)及/或吸收劑(例如膨潤土、高嶺土或磷酸二鈣)混合來製備粉末混合物。粉末混合物可藉由用黏合劑(例如糖漿、澱粉膏糊、阿卡迪亞(acadia)黏液或者纖維素或聚合物材料之溶液)潤濕並經由網篩壓縮來製粒。作為製粒之替代方案，該粉末混合物可經過製錠機，產生非均勻形狀之塊狀體，將該等塊狀體破碎以形成顆粒。可藉由添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石粉或礦物油來潤滑該

等顆粒以防黏附至錠劑鑄造模具。隨後壓縮經潤滑混合物以得到錠劑。本發明化合物亦可與自由流動之惰性賦形劑組合在一起且隨後直接壓縮以在不實施製粒或乾燥壓縮步驟情況下得到錠劑。可存在由蟲膠密封層、糖或聚合物材料層及蠟光澤層組成之透明或不透明保護層。可向該等塗層中添加染劑以便於能夠區分不同的劑量單元。

口服液體(例如溶液、糖漿及酏劑)可以劑量單元形式製備以便於給定數量包含預定量之化合物。可藉由將該化合物溶於具有適宜矯味劑之水溶液中來製備糖漿，而酏劑係使用非毒性醇媒劑來製備。懸浮液可藉由將化合物分散於非毒性媒劑中來調配。亦可添加增溶劑及乳化劑(例如乙氧基化異硬脂基醇及聚氧化乙烯山梨醇醚)、防腐劑、矯味添加劑(例如薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人造甜味劑及諸如此類)。

倘若需要，則可將用於經口投與之劑量單元調配物囊封於微膠囊中。該調配物亦可以延長或延遲釋放之方式(例如藉由於聚合物、蠟及諸如此類中塗佈或嵌入粒子材料)來製備。

式I化合物及其鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體亦可以脂質體遞送系統形式(例如小單室囊泡、大單室囊泡及多室囊泡)投與。脂質體可由多種磷脂(例如膽甾醇、硬脂基胺或磷脂醯膽鹼)形成。

式I化合物及其鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體亦可使用該等化合物分子可與其偶合之單株抗體作為個別載劑來遞送。該等化合物亦可與作為靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可涵蓋聚乙炔基吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺基苯酚、聚羥乙基天冬醯胺基苯酚或聚環氧乙烷聚離胺酸，其經棕櫚醯基取代。此外，該等化合物可與一類適用於達成藥劑控制釋放之生物可降解聚合物偶合，例如聚乳酸、聚-胺基己酸-己內酯、聚羥基丁酸、

聚原酸酯、聚縮醛、聚二羥基吡喃、聚氰基丙烯酸酯以及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

適合經皮投與之醫藥調配物可作為可與受體之表皮長期密切接觸之獨立石膏灰泥投與。因此，舉例而言，該等活性成份可藉由離子透入法自石膏灰泥遞送，如在 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986)之通用術語中所述。

適合局部投與之醫藥化合物可調配成軟膏、乳霜、懸浮液、洗劑、粉劑、溶液、膏糊、凝膠、噴霧、氣溶膠或油狀物。

對於眼睛或其他外部組織(例如嘴及皮膚)治療而言，該等調配物較佳作為局部軟膏或乳霜施用。在調配以得到軟膏之情形中，該等活性成份可與石蠟或水混溶性乳霜基質一起使用。或者，該等活性成份可經調配以得到具有水包油型乳霜基質或油包水型基質之乳霜。

適合局部施用至眼睛之醫藥調配物包括滴眼劑，其中該等活性成份溶於或懸浮於適宜載劑、具體而言水性溶劑中。

適合在嘴中局部投與之醫藥調配物涵蓋菱形錠劑、含錠及漱口劑。

適合直腸投與之醫藥調配物可以栓劑或灌腸劑形式投與。

適合經鼻投與之醫藥調配物(其中載劑物質係固體)包含具有(例如)在20至500微米範圍內之粒徑的粗粉末，其以鼻吸入方式投與，即，藉由經鼻腔自保持靠近鼻子處之含粉末容器快速吸入。作為鼻噴霧劑或滴鼻劑與作為載劑物質之液體一起投與之適宜調配物涵蓋存於水或油中之活性成份溶液。

適合藉由吸入投與之醫藥調配物涵蓋微細粒子粉塵或煙霧，其可藉由各種含氣溶膠之加壓分配器、噴霧器或吹入器來產生。

適合陰道投與之醫藥調配物可作為子宮套、棉塞、乳霜、凝膠、膏糊、發泡體或噴霧調配物投與。

適合非經腸投與之醫藥調配物包括包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及溶質之水性及非水性無菌注射溶液，該調配物可因該等抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及溶質而與擬治療受體之血液具有等滲性；及可包含懸浮介質及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。該等調配物可以單劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)投與並以冷凍乾燥(凍乾)狀態儲存，以便於在即將使用前只需要添加無菌載劑液體(例如注射用水)。按照處方製備之注射溶液及懸浮液可自無菌粉劑、顆粒及錠劑來製備。

不言而喻，除上文特別提及成份外，該等調配物亦可包含此項技術中經常用於特定調配物類型之其他藥劑；因此，舉例而言，適用於經口投與之調配物可包含矯味劑。

式I化合物之治療有效量端視多個因素而定，該等因素包括(例如)動物之年齡及體重、需要治療之精確病況及其嚴重程度、調配物之性質及投與方法，且最終將由醫生或獸醫確定。然而，本發明化合物之有效量通常在0.1 mg/kg至100 mg/kg受體(哺乳動物)體重/天之範圍內且尤其通常在1 mg/kg至10 mg/kg體重/天之範圍內。因此，重70 kg之成年哺乳動物之每天實際量通常介於70 mg與700 mg之間，其中此量可作為單劑量/天或者通常以一系列分劑量(例如，2、3、4、5或6)/天投與以使得總日劑量相同。鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體之有效量可測定為本發明化合物本身有效量之分數。可假定類似劑量適於治療上述其他病況。

所揭示之式I化合物可與其他已知治療劑(包括用於治療RA (類風濕性關節炎)之藥劑)組合投與。本文所用術語「用於治療RA之藥劑」係關於出於治療RA之目的投與患有RA之患者的任何藥劑。

下述藥劑較佳(但非排他地)與式I化合物組合：

1. NSAID (非類固醇抗發炎藥物)及鎮痛藥

2. 糖皮質激素(低口服劑量)
3. 習用緩解疾病的抗風濕性藥物(DMARD)

- 胺甲喋呤(Methotrexate)
- 來氟米特(Leflunomide)
- 柳氮磺吡啶(Sulfasalazine)
- 羥基氯喹(Hydroxychloroquine)
- 硫唑嘌呤(Azathioprine)
- 環孢素(Ciclosporin)
- 米諾環素(Minocycline)
- 金

4. 生物反應調節劑(BRM) --> 參與發炎過程之靶分子/免疫細胞，且包括以下藥劑：

- TNF抑制劑
- 依那西普(etanercept) (Enbrel)
- 英夫利昔單抗(infliximab) (Remicade)
- 阿達木單抗(adalimumab) (Humira)
- B細胞引導之療法
- 利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan)
- T細胞/B細胞共活化信號抑制劑
- 阿巴他塞(abatacept) (Orencia)
- IL-1受體拮抗劑
- 阿那白滯素(anakinra) (Kineret)

	作用機制
戈利木單抗(Golimumab)	針對TNF之完全人類化單株抗體
賽妥珠單抗(Certolizumab pegol)	僅Fab部分附接至聚乙二醇之抗TNF藥劑

托珠單抗(Tocilizumab)	結合至膜表現可溶性IL-6受體之人類化單株抗IL-6抗體
奧瑞珠單抗(Ocrelizumab)	耗盡B細胞之人類化第二代抗CD20抗體
奧法妥木單抗(Ofatumumab)	人類單株抗CD20 IgG1抗體
地舒單抗(Denosumab)	結合至並抑制核因子-kB配體之受體活化劑的完全人類化單株抗體
TRU-015	新類別之CD20引導之蛋白質治療劑
口服小分子(JAK、Syk、MAP激酶抑制劑)	細胞質靶
免疫耐受原 (Tolerogen) (dnaJP1)	基於T細胞免疫耐受之免疫療法

可藉助個別治療組份之同時、連續或單獨分配完成此類型之組合治療。此類型之組合產物採用本發明化合物。

此外，本發明係關於包含至少一種式I化合物及/或其醫藥上可接受之衍生物、溶劑合物、互變異構體及立體異構體(包括其所有比率之混合物)及至少一種其他藥劑活性成份的藥劑。

本發明亦係關於由以下之單獨包裝組成之套件(套組)

(a) 有效量之式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體，包括其所有比率之混合物，

及

(b) 有效量之另一藥劑活性成份。

該套件包含適宜容器，例如盒、個別瓶、袋或安瓿。該套件可包含(例如)單獨安瓿，其各自含有有效量之式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體，包括其所有比率之混合物，

及有效量之呈溶解或凍乾形式之另一藥劑活性成份。

本文所用「治療」意指完全或部分減輕與病症或疾病相關之症

狀，或減緩或停止彼等症狀進一步進展或惡化，或防止或預防處於發展疾病或病症之風險之個體之疾病或病症。

結合式(I)化合物之術語「有效量」可意指能夠完全或部分減輕與病症或疾病相關之症狀、或減緩或停止彼等症狀進一步進展或惡化、或防止或預防患有本文所揭示疾病或處於發展該疾病之風險之個體之疾病或病症(例如發炎病況、免疫病況、癌症、代謝病況、神經變性病況、慢性感染或可藉由抑制激酶或激酶途徑(在一個實施例中，GCN2途徑)得以治療或預防之病況)的量。在另一實施例中，此係關於可藉由抑制來自GCN2、FMS (CSF1R)、FLT3或FLT4或其組合之群之激酶或激酶途徑得以治療或預防之病況。在一個實施例中，式(I)化合物之有效量係(例如)在活體外或活體內抑制細胞中之激酶的量。在一些實施例中，與未治療細胞中之激酶之活性相比，有效量之式(I)化合物將細胞中之激酶抑制10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。(例如)醫藥組合物中之式(I)化合物之有效量可為實踐期望效應之含量；例如對於經口及非經腸投與二者於單元劑量中約0.005 mg/kg個體體重至約10 mg/kg個體體重。

用途

本發明化合物適於作為哺乳動物、尤其人類之醫藥活性成份用於治療免疫調控性及應激壓力反應激酶誘導之疾病。該等疾病包括腫瘤性惡性腫瘤(包括但不限於實體瘤癌症、淋巴或血液系統癌症)、腫瘤細胞增殖、促進實體瘤生長之病理新血管形成(或血管發生)、神經變性疾病(阿茲海默氏病、脫髓鞘病症、多發性硬化症及諸如此類)、免疫有關之病症(如關節炎、牛皮癬、狼瘡、多發性硬化症或其他自體免疫疾病)以及慢性感染。

本發明涵蓋式I化合物及/或其生理上可接受之鹽及溶劑合物之用途，其用於製備用以治療或預防癌症之藥劑。治療之較佳腫瘤源自以

下之群：腦癌、泌尿生殖道癌、淋巴系統癌、胃癌、喉癌及肺癌。較佳形式之癌症之又一群係單核球白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、黑色素瘤及乳癌。較佳形式之癌症之又一群包括(但不限於)子宮頸癌、神經母細胞瘤、睪丸癌、巨球蛋白血症及肉瘤。

亦涵蓋本發明之技術方案1之化合物及/或其生理上可接受之鹽及溶劑合物之用途，其用於製備用以治療或預防神經障礙、尤其神經變性疾病(例如由軸突變性或蛋白質斑塊沈積引起之疾病)的藥劑。神經變性疾病包括(例如)脫髓鞘病症，例如多發性硬化症、急性橫貫性脊髓炎、肌萎縮性側索硬化、羅伊茨費爾特-雅各布病(Creutzfeldt-Jakob disease)或阿茲海默氏病。

進一步涵蓋本發明之技術方案1之化合物及/或其生理上可接受之鹽及溶劑合物之用途，其用於製備用以治療慢性感染之藥劑。該慢性感染可與如利什曼蟲等寄生蟲、麻風病或由HIV之病毒感染及諸如此類有關。

進一步涵蓋本發明之技術方案1之化合物及/或其生理上可接受之鹽及溶劑合物之用途，其用於製備用以治療或預防參與血管發生之疾病的藥劑。

參與血管發生之該疾病係眼部疾病(例如網膜血管生成、糖尿病性視網膜病變、年齡誘導之黃斑變性及諸如此類)。

本發明涵蓋式I化合物及/或其生理上可接受之鹽及溶劑合物之用途，其用於製備用以治療或預防免疫有關之病症之藥劑，該病症係例如強直性脊柱炎、關節炎、再生障礙性貧血、貝切特氏病、1型糖尿病、移植物對抗宿主疾病、格雷氏病、自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病、高IgE症候群、特發性血小板減少性紫癜症、類風濕性關節炎、克羅恩氏病、多發性硬化症、重症肌無力、牛皮癬及狼

瘡，尤其自體免疫疾病。其亦可用於治療器官排斥、骨髓移植排斥、非骨髓根除性骨髓移植排斥，增強非骨髓根除性條件化療程後之骨髓移植物植入，及其組合。

亦涵蓋式I化合物及/或其生理上可接受之鹽及溶劑合物之用途，其用於製備用以治療或預防哺乳動物之免疫調控性或應激壓力反應激酶誘導之疾病或免疫調控性或應激壓力反應激酶誘導之病況之藥劑，其中對於此方法，向需要該治療之患病哺乳動物投與治療有效量之本發明化合物。治療量係根據特定疾病變化且很容易由彼等熟習此項技術者確定。

本發明亦涵蓋式I化合物及/或其生理上可接受之鹽及溶劑合物之用途，其用於製備用以治療或預防視網膜血管生成之藥劑。

表述「免疫調控或應激壓力反應激酶誘導之疾病或病況」係指端視一或多種免疫調控或應激壓力反應激酶之活性而定之病理病況。免疫調控或應激壓力反應激酶直接或間接參與多種細胞活動(包括增殖、黏著及遷移及分化)之信號轉導途徑。與免疫調控或應激壓力反應激酶活性相關之疾病包括腫瘤性惡性腫瘤(實體瘤癌症、淋巴或血液系統之癌症及諸如此類)、神經變性疾病、免疫有關之病症(如關節炎、牛皮癬、狼瘡、多發性硬化症或其他自體免疫疾病)以及慢性感染。

本發明特定而言係關於式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構及立體異構體，包括其所有比率之混合物，

其用於治療對GCN2之抑制、調節及/或調控抑制起作用之疾病。

本發明特定而言係關於式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構及立體異構體，包括其所有比率之混合物，其用於抑制GCN2。

本發明特定而言係關於式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑

合物、互變異構及立體異構體，包括其所有比率之混合物，其用於治療腫瘤性惡性腫瘤(實體瘤癌症、淋巴或血液系統之癌症及諸如此類)、神經變性疾病、免疫有關之病症(如關節炎、牛皮癬、狼瘡、多發性硬化症或其他自體免疫疾病)以及慢性感染

尤佳者係治療疾病的用途，其中疾病係腫瘤性惡性腫瘤。

腫瘤性惡性腫瘤較佳係選自以下之群：肺腫瘤、鱗狀上皮腫瘤、膀胱腫瘤、胃腫瘤、腎腫瘤、頭頸腫瘤、食道腫瘤、子宮頸腫瘤、甲狀腺腫瘤、腸腫瘤、肝腫瘤、腦腫瘤、前列腺腫瘤、泌尿生殖道腫瘤、淋巴系統腫瘤、胃腫瘤及/或喉腫瘤。

腫瘤性惡性腫瘤進一步較佳選自以下之群：肺腺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、結腸癌及乳癌。

進一步較佳係治療血液及免疫系統之腫瘤性惡性腫瘤、較佳治療選自以下之群之腫瘤之用途：急性髓樣白血病、慢性髓樣白血病、急性淋巴細胞性白血病及/或慢性淋巴細胞性白血病。

本發明特定而言係關於治療或預防發炎病況、免疫病況、自體免疫病況、過敏病況、風濕性病況、血栓形成性病況、癌症、感染、神經變性疾病、神經發炎疾病、心血管疾病或代謝病況之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體或溶劑合物。

在另一態樣中，本文提供抑制表現該激酶之細胞中之激酶的方法，該方法包含使該細胞與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體或溶劑合物接觸。在一個實施例中，激酶係GCN2或其突變體或同型異構體或其兩者或更多者之組合。

式I化合物可用於治療或預防之代表性免疫病況包括(但不限於)貝切特氏症候群(Behcet's syndrome)、非過敏症肥大細胞疾病(例如，肥大細胞增多症及過敏性反應之治療)、強直性脊柱炎、骨關節炎、

類風濕性關節炎(RA)、多發性硬化症、狼瘡、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、重症肌無力、葛雷夫斯氏病(Grave's disease)、移植排斥、體液移植排斥、非體液移植排斥、細胞移植排斥、免疫型血小板減少性紫斑症(ITP)、特發性血小板減少性紫癍症、糖尿病、對細菌、寄生蟲、蠕蟲滋生或病毒感染之免疫反應、濕疹、皮炎、移植物抗宿主病、古德巴斯德病(Goodpasture's disease)、新生兒溶血病、自體免疫性溶血性貧血、抗磷脂症候群、ANCA相關性血管炎、丘-施二氏症候群(Churg-Strauss syndrome)、韋格納氏肉芽腫病、尋常天皰瘡、血清疾病、混合性冷沉球蛋白血症、與IgM抗體相關之周圍神經病變、顯微鏡下多血管炎、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、薛格連氏症候群(Sjogrens syndrome)、纖維化病況(例如彼等依賴於先天性或適應性免疫系統或局部間充質細胞者)或原發性膽汁性肝硬化。

式I化合物可用於治療或預防之代表性自體免疫病況包括(但不限於)自體免疫性溶血性貧血(AIHA)、貝切特氏症候群、克羅恩氏病、I型糖尿病、古德巴斯德病、葛雷夫斯氏病、橋本氏甲狀腺炎、特發性血小板減少性紫癍症、狼瘡、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化、重症肌無力、尋常天皰瘡、原發性膽汁性肝硬化、類風濕性關節炎、硬皮病、薛格連氏症候群、潰瘍性結腸炎或韋格納氏肉芽腫病。

式I化合物可用於治療或預防之代表性過敏病況包括(但不限於)過敏性反應、枯草熱、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎、過敏性哮喘、特應性皮炎、濕疹、風疹、黏膜病症、組織病症及某些胃腸道病症。

式I化合物可用於治療或預防之代表性風濕性病況包括(但不限於)類風濕性關節炎、痛風、強直性脊柱炎或骨關節炎。

式I化合物可用於治療或預防之代表性發炎病況包括(但不限於)非-ANCA (抗嗜中性球細胞質自體抗體)血管炎(例如，其中GCN2功能

與嗜中性球黏著、滲出及/或活化相關)、牛皮癬、哮喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性風疹、蕁麻疹、過敏症、支氣管炎、慢性阻塞性肺病、囊性纖維化、發炎腸病、刺激性腸症候群、痛風、克羅恩氏病、黏液性結腸炎、潰瘍性結腸炎、腸抗原過敏症(例如，麩質腸病)、糖尿病(例如，I型糖尿病及II型糖尿病)及肥胖症。在一些實施例中，發炎病況係皮膚病況，例如牛皮癬、風疹、蕁麻疹、濕疹、硬皮病或皮炎。在其他實施例中，發炎病況係發炎肺病，例如哮喘、支氣管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)或成年/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。在其他實施例中，發炎病況係胃腸道病況，例如發炎腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、特發性發炎腸病、刺激性腸症候群或痙攣性結腸。

式I化合物可用於治療或預防之代表性感染包括(但不限於)細菌、寄生、普里昂蛋白、病毒感染或蠕蟲滋生。

式I化合物用於治療或預防之代表性癌症包括(但不限於)頭癌、頸癌、眼癌、口腔癌、咽喉癌、食道癌、支氣管癌、喉癌、咽癌、肺癌、骨癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、子宮癌、子宮頸癌、乳癌、卵巢癌、睪丸癌或其他生殖器官癌、皮膚癌、甲狀腺癌、血癌、淋巴結癌、腎癌、肝癌、胰臟癌、腦癌、中樞神經系統癌、實體瘤及血源性腫瘤。

式I化合物可用於治療或預防之代表性心血管疾病包括(但不限於)再狹窄、動脈粥樣硬化及其後果，例如中風、心肌梗塞、對心臟、肺、腸、腎、肝、胰臟、脾或腦之缺血損害。

式I化合物可用於治療或預防之代表性代謝病況包括(但不限於)肥胖症及糖尿病(例如，I型及II型糖尿病)。在特定實施例中，本文提供治療或預防胰島素抗性之方法。在某些實施例中，本文提供治療或預防導致糖尿病(例如，II型糖尿病)之胰島素抗性的方法。在另一實

施例中，本文提供治療或預防症候群X或代謝症候群之方法。在另一實施例中，本文提供治療或預防以下疾病之方法：II型糖尿病、I型糖尿病、緩慢發作I型糖尿病、尿崩症(例如，神經性尿崩症、腎原性尿崩症、致渴性尿崩症或助孕性尿崩症)、糖尿病、妊娠性糖尿病、多囊卵巢症候群、成年型糖尿病、青少年糖尿病、胰島素依賴性糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病、營養不良相關性糖尿病、趨酮症性糖尿病、前期糖尿病(例如，葡萄糖代謝受損)、囊性纖維化相關性糖尿病、血色素沉著症及酮症抗性糖尿病。

式I化合物可用於治療或預防之代表性神經變性及神經發炎疾病包括(但不限於)亨庭頓氏病(Huntington's disease)、阿茲海默氏病、病毒(例如，HIV)或細菌相關性腦炎及損傷。

在另一實施例中，本文提供治療或預防纖維變性疾病及病症之方法。在特定實施例中，本文提供治療或預防特發性肺纖維化、骨髓纖維化、肝纖維化、脂肪纖維化及脂肪肝炎之方法。

在另一實施例中，本文提供治療或預防與血栓形成性事件相關之疾病(例如但不限於動脈粥樣硬化、心肌梗塞及缺血性中風)之方法。

本發明特定而言係關於式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體，包括其所有比率之混合物，其用於治療及/或預防發炎病況、免疫病況、自體免疫病況、過敏病況、風濕性病況、血栓形成性病況、癌症、感染、神經變性疾病、神經發炎疾病、心血管疾病及代謝病況，該等方法包含向有需要之個體投與有效量之技術方案1之化合物。

此外，本發明特定而言係關於用於治療及/或預防癌症之化合物，

其中該欲治療之癌症係實體瘤或血液及免疫系統腫瘤。

此外，本發明特定而言係關於用於治療及/或預防癌症之化合物，其中腫瘤源自以下之群：急性髓樣白血病、慢性髓樣白血病、急性淋巴細胞性白血病及/或慢性淋巴細胞性白血病。

此外，本發明特定而言係關於用於治療及/或預防癌症之化合物，其中實體瘤源自以下之群：上皮腫瘤、膀胱腫瘤、胃腫瘤、腎腫瘤、頭頸腫瘤、食道腫瘤、子宮頸腫瘤、甲狀腺腫瘤、腸腫瘤、肝腫瘤、腦腫瘤、前列腺腫瘤、泌尿生殖道腫瘤、淋巴系統腫瘤、胃腫瘤、喉腫瘤、骨腫瘤(包括軟骨肉瘤及尤因氏肉瘤(Ewing sarcoma))、生殖細胞腫瘤(包括胚胎組織腫瘤)及/或肺腫瘤；且源自以下之群：單核球白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、神經纖維瘤、血管肉瘤、乳癌及/或惡性黑色素瘤。

此外，本發明特定而言係關於用於治療及/或預防選自以下之群之疾病之用途：

類風濕性關節炎、全身性狼瘡、哮喘、多發性硬化症、骨關節炎、缺血性損傷、巨細胞性動脈炎、發炎性腸病、糖尿病、囊性纖維化、牛皮癬、薛格連氏症候群及移植器官排斥。

此外，本發明特定而言係關於用於治療及/或預防選自以下之群之疾病之化合物：

阿茲海默氏病、唐氏症候群(Down's syndrome)、荷蘭型澱粉樣變性之遺傳性腦出血、腦澱粉樣血管病變、羅伊茨費爾特-雅各布病(Creutzfeldt-Jakob disease)、額顳葉失智症、亨庭頓氏病、帕金森氏病(Parkinson's disease)。

此外，本發明特定而言係關於用於治療及/或預防選自以下之群之疾病之化合物：

利什曼蟲、分枝桿菌(mycobacteria) (包括麻風分枝桿菌(M. leprae)、結核分枝桿菌(M. tuberculosis)及/或鳥型分枝桿菌(M.

avium))、利什曼蟲、瘧原蟲(plasmodium)、人類免疫缺陷病毒、EB病毒(Epstein Barr virus)、單純疱疹病毒(Herpes simplex virus)、C型肝炎病毒。

所揭示之式I化合物可與其他已知治療劑(包括抗癌劑)組合投與。本文所用術語「抗癌劑」係關於出於治療癌症之目的投與患有癌症之患者的任何藥劑。

本文所定義抗癌治療可作為唯一療法施用或除本發明化合物外亦可包括習用外科或放射療法或化學療法。此化學療法可包括一或多種以下類型之抗腫瘤劑：

(i)抗增殖/抗贅瘤/損害DNA之藥劑及其組合，如用於醫學腫瘤學中者，例如，烷基化劑(例如，順鉑、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺、氮芥(nitrogen mustard)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)及亞硝基脲類)；抗代謝物(例如，抗葉酸製劑，例如，氟嘧啶類，如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)及替加氟(tegafur)、雷替曲塞(raltitrexed)、胺甲喋呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、羥基脲及吉西他濱(gemcitabine))；抗腫瘤抗生素(例如，蒽環類抗生素，如阿黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、放線菌素(dactinomycin)及光輝黴素(mithramycin))；抗有絲分裂劑(例如，長春花生物鹼類，如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)及紫杉烷，如紫杉醇(taxol)及紫杉德(taxotere)；拓撲異構酶抑制劑(例如，差向鬼柏毒素類(epipodophyllotoxins)，如依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)、安吡啶(amsacrine)、托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)及喜樹鹼(camptothecin))及細胞分化劑(例如所有反式-視

黃酸、13-順式-視黃酸及芬維A胺(fenretinide)；

(ii) 細胞生長抑制劑，例如，抗雌激素類(例如，他莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)及碘氧芬(iodoxyfene))、雌激素受體下調劑(例如，氟維司群(fulvestrant))、抗雄激素類(例如，比卡魯胺(bicalutamide)、氟利坦(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate))、LHRH拮抗劑類或LHRH激動劑類(例如，戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuporelin)及布舍瑞林(buserelin))、孕酮(例如，乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、芳香酶抑制劑(例如，阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorazole)及依西美坦(exemestane))及5 α -還原酶抑制劑(例如非那雄胺(finasteride))；

(iii) 抑制癌細胞侵襲之藥劑(例如，金屬蛋白酶抑制劑，如馬立馬司他(marimastat)及尿激酶纖溶酶原活化劑受體功能之抑制劑)；

(iv) 生長因子功能之抑制劑，例如該等抑制劑包括生長因子抗體、生長因子受體抗體(例如抗erbb2抗體曲司佐單抗(trastuzumab) [HerceptinTM]及抗erbbl抗體西土西單抗(cetuximab) [C225])、法呢基(farnesyl)轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子家族抑制劑(例如EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑，例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib)，AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃羅替尼(erlotinib)，OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板源生長因子家族抑制劑及(例如)肝細胞生長因子家族抑制劑；

(v) 抗血管生成劑，例如彼等抑制血管內皮生長因子之效應者(例如，抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐單抗(bevacizumab)

[Avastin™]、諸如彼等揭示於公開國際專利申請案WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354中者等化合物)及可藉由其他機制起作用之化合物(例如，利諾胺(linomide)、整合素 $\alpha v\beta 3$ 功能抑制劑及血管抑制素)；

(vi) 血管損傷劑，例如康布瑞塔卡汀(combretastatin) A4及揭示於國際專利申請案WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中之化合物；

(vii) 反義治療劑，例如，彼等引導至上文所列舉靶標者，例如，ISIS 2503、抗Ras反義劑；

(viii)用於基因療法之藥劑，該等基因療法包括(例如)替代諸如異常p53或異常BRCA1或BRCA2等異常基因之方法、諸如彼等使用胞嘧啶脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶者等GDEPT(基因定向酶前藥療法)方法以及可提高患者對化學療法或放射療法之耐受性的方法(例如多耐藥性抗基因療法)；及

(ix) 用於免疫療法之藥劑，該等免疫療法包括(例如)用以提高患者腫瘤細胞之免疫原性的活體外及活體內方法(例如，使用諸如介白素2、介白素4或粒細胞-巨噬細胞集落刺激因子等細胞介素轉染之方法)、降低T細胞因應性缺失之方法；使用經轉染免疫細胞(例如經細胞介素轉染之樹突狀細胞)的方法；使用經細胞介素轉染之腫瘤細胞係的方法以及使用抗個體基因型抗體之方法。

下表1之藥劑較佳(但非排他地)與式I化合物組合。

表1.		
烷基化劑	環磷醯胺	羅氮芥(Lomustine)
	白消安	丙卡巴肼(Procarbazine)
	異環磷醯胺(Ifosfamide)	六甲蜜胺(Altretamine)
	美法侖	磷酸雌莫司汀(Estramustine

	六甲基蜜胺 (Hexamethylmelamine) 噻替派(Thiotepa) 苯丁酸氮芥 達卡巴嗪(Dacarbazine) 亞硝基脲氮芥(Carmustine)	phosphate) 氮芥(Mechloroethamine) 鏈脲黴素(Streptozocin) 替莫唑胺(Temozolomide) 司莫司汀(Semustine)
鉑試劑	順鉑 奧沙利鉑(Oxaliplatin) 螺鉑(Spiroplatin) 羧基鄰苯二甲酸鉑 (Carboxyphthalatoplatinum) 四鉑 奧馬鉑(Ormiplatin) 異丙鉑(Iproplatin)	卡鉑 ZD-0473(AnorMED) 依鉑(Lobaplatin) (Aetema) 沙鉑(Satraplatin) (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代謝物	氮雜胞苷(Azacytidine) 吉西他濱 卡培他濱(Capecitabine) 5-氟尿嘧啶 氟尿嘧啶脫氧核苷 (Floxuridine) 2-氯去氧腺苷 6-巰基嘌呤 6-硫鳥嘌呤 阿糖胞苷(Cytarabine) 2-氟去氧胞苷 胺甲喋呤 依達曲沙(Idatrexate)	雷替曲塞(Tomudex) 三甲曲沙(Trimetrexate) 去氧肋間型黴素 (Deoxycoformycin) 氟達拉濱(Fludarabine) 噴司他丁(Pentostatin) 雷替曲塞 羥基脲 地西他濱(Decitabine) (SuperGen) 氯法拉濱(Clofarabine) (Bioenvision) 伊羅夫文(Irofulven) (MGI Pharma)

	DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷(Taiho)	
拓撲異構酶 抑制劑	安吡啶	魯比替康(Rubitecan)
	表柔比星	(SuperGen)
	表鬼柏毒素	甲磺酸依克沙替康(Exatecan
	替尼泊苷或米托蒽醌	mesylate) (Daiichi)
	(mitoxantrone)	喹那門得(Quinamed)
	伊立替康(CPT-11)	(ChemGenex)
	7-乙基-10-羥基喜樹鹼	吉馬替康(Gimatecan)
	托泊替康	(Sigma- Tau)
	右雷佐生(Dexrazoxanet)	雙氟莫替康(Diflomotecan)
	(TopoTarget)	(Beaufour-Ipsen)
	匹善重(Pixantrone)	TAS-103 (Taiho)
	(Novuspharma)	依沙蘆星(Elsamitrucin)
	雷貝卡黴素(Rebeccamycin)	(Spectrum)
	類似物(Exelixis)	J-107088 (Merck & Co)
BBR-3576 (Novuspharma)	BNP-1350 (BioNumerik)	
	CKD-602 (Chong Kun Dang)	
	KW-2170 (Kyowa Hakko)	
抗腫瘤抗生素	放線菌素(Actinomycin D)	氨萘非特(Amonafide)
	多柔比星(阿黴素)	偶氮萘非特(Azonafide)
	去氧比星(Deoxyrubicin)	蒽吡唑(Anthrapyrazole)
	戊柔比星(Valrubicin)	奧蒽唑(Oxantrazole)
	柔紅黴素(Daunorubicin) (道	洛索蒽醌(Losoxantrone)
	諾黴素)	硫酸博來黴素(Blenoxan)
	表柔比星	博來黴素酸(Bleomycinic
	Therarubicin	acid)
	伊達比星	博來黴素A
	柔紅黴素苯脒(Rubidazon)	博來黴素B

	普卡黴素(Plicamycinp)	絲裂黴素C
	泊非黴素(Porfiromycin)	MEN-10755 (Menarini)
	氰基嗎啉基多柔比星	GPX-100 (Gem
	米托蒽醌(Novantron)	Pharmaceuticals)
抗有絲分裂劑	紫杉酚(Paclitaxel)	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	多西他賽(Docetaxel)	E7010 (Abbott)
	秋水仙素(Colchicine)	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	長春花鹼	IDN 5109 (Bayer)
	長春新鹼	A 105972 (Abbott)
	長春瑞濱	A 204197 (Abbott)
	長春地辛	LU 223651 (BASF)
	多拉司他汀(Dolastatin) 10	D 24851 (ASTA Medica)
	(NCI)	ER-86526 (Eisai)
	根黴素(Rhizoxin) (Fujisawa)	康布瑞塔卡汀A4 (BMS)
	米伏布林(Mivobulin)	異高軟海綿素-B
	(Warner-Lambert)	(Isohomohalichondrin-B)
	西馬多丁(Cemadotin)	(PharmaMar)
	(BASF)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	RPR 109881A (Aventis)	PEG-紫杉酚(Enzon)
	TXD 258 (Aventis)	AZ10992 (Asahi)
	埃坡黴素B (Epothilone B)	!DN-5109 (Indena)
	(Novartis)	AVLB (Prescient
	T 900607 (Tularik)	NeuroPharma)
	T 138067 (Tularik)	氮雜埃坡黴素B
	克利特非辛52 (Cryptophycin	(Azaepothilon B) (BMS)
	52) (Eli Lilly)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	長春氟寧(Vinflunine) (Fabre)	CA-4-前藥(OXiGENE)
	奧裏斯他汀(Auristatin) PE	多拉司他汀-10 (NrH)
	(Teikoku Hormone)	CA-4 (OXiGENE)
	BMS 247550 (BMS)	

	BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 泰索普星(Taxoprexin) (Protarga)	
芳香酶抑制劑	胺魯米特(Aminoglutethimide) 來曲唑 阿那曲唑(Anastrozole) 福美司坦(Formestan)	依西美坦(Exemestan) 阿他美坦(Atamestan) (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷酸合酶抑制劑	培美曲塞(Pemetrexed) (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	諾拉曲塞(Nolatrexed) (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA拮抗劑	曲貝替定(Trabectedin) (PharmaMar) 葡磷醯胺(Glufosfamide) (Baxter International) 白蛋白+ 32P (Isotope Solutions) 地米他星(Thymectacin) (NewBiotics) 依度曲肽(Edotreotid) (Novartis)	馬磷醯胺(Mafosfamide) (Baxter International) 阿普淨醯(Apaziquone) (Spectrum Pharmaceuticals) O6-苳基鳥嘌呤(Paligent)
法呢基轉移酶抑制劑	阿格那濱(Arglabin) (NuOncology Labs) 洛那伐尼(lonafarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替比伐尼(Tipifarnib) (Johnson & Johnson) 紫蘇醇(Perillyl alcohol) (DOR BioPharma)

幫浦抑制劑	CBT-1 (CBA Pharma) 喀瑞喹達(Tariquidar) (Xenova) MS-209 (Schering AG)	唑喹達三鹽酸鹽(Zosuquidar trihydrochloride) (Eli Lilly) 比立考達二檸檬酸鹽 (Biricodar dicitrate) (Vertex)
組蛋白乙醯基轉移 酶抑制劑	泰克地那林(Tacedinalin) (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	丁酸新戊醯氧基甲基酯 (Titan) 縮肽(Fujisawa)
金屬蛋白酶抑制劑 核糖核苷酸還原酶 抑制劑	新伐司他(Neovastat) (Aeterna Laboratories) 馬立馬司他(British Biotech) 麥芽酚鎂(Gallium maltolate) (Titan) 泰阿平(Triapin) (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 替紮他濱(Tezacitabine) (Aventis) 迪多司(Didox) (Molecules for Health)
TNF- α 激動劑/ 拮抗劑	維魯利秦(Virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	瑞維米得(Revimid) (Celgene)
內皮素-A受體拮抗 劑	阿曲生坦(Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
視黃酸受體激動劑	芬維A胺(Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	阿利維A酸(Alitretinoin) (Ligand)
免疫調控劑	干擾素 噬癌素(Oncophage) (Antigenics) GMK (Progenics)	右奧體(Dexosome)療法 (Anosys) 噴特瑞司(Pentrix) (Australian Cancer

	腺癌疫苗(Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchronovax疫苗(CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗(CTL Immuno) p21-RAS疫苗(GemVax)	Technology) JSF-154 (Tragen) 癌症疫苗(Intercell) 諾瑞林(Norelin) (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-阿來星(β-Alethin) (Dovetail) CLL-療法(Vasogen)
激素及抗激素劑	雌激素 混合雌激素 炔雌醇 氯烯雌醚(chlortrianisene) 己二烯雌酚(Idenestrol) 己酸羥孕酮 甲羥孕酮 睪酮 丙酸睪酮 氟甲睪酮(Fluoxymesterone) 甲睪酮 己烯雌酚(Diethylstilbestrol) 甲地孕酮 他莫西芬 托瑞莫芬(Toremofin) 地塞米松(Dexamethasone)	潑尼松(Prednisone) 甲潑尼龍(Methylprednisolon) 潑尼松龍(Prednisolone) 胺魯米特 亮丙立得(Leuprolide) 戈舍瑞林 亮丙瑞林(Leuporelin) 比卡魯胺 氟利坦 奧曲肽(Octreotide) 尼魯米特 米托坦(Mitotan) P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇(EntreMed) 阿佐昔芬(Arzoifen) (Eli Lilly)
光動力學藥劑	他拉泊芬(Talaporfina) (Light Sciences) 施爾路司(Theralux) (Theratechnologies)	Pd-細菌脫鎂葉綠酸鹽(Pd- Bacteriopheophorbide) (Yeda) 德卜啞鐳(Lutetium- Texaphyrin) (Pharmacocyclics)

	莫特沙芬釐(Motexafin-Gadolinium) (Pharmacyclics)	金絲桃素(Hypericin)
酪胺酸激酶抑制劑	伊馬替尼(Imatinib) (Novartis) 來氟米特(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 埃羅替尼(Oncogene Science) 卡納替尼(Canertjnib) (Pfizer) 角鯊胺(Squalamine) (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 瓦他拉尼(Vatalanib) (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	卡哈拉來得F (Kahalide F) (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O 曲司佐單抗(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
各種藥劑	SR-27897 (CCK-A抑制劑， Sanofi-Synthelabo) 托拉地新(Tocladesine) (環狀 AMP激動劑，Ribapharm) 阿伏西地(Alvocidib) (CDK抑 制劑，Aventis) CV-247 (COX-2抑制劑，Ivy Medical) P54 (COX-2抑制劑， Phytopharm) CapCell™ (CYP450刺激劑，	BCX-1777 (PNP 抑制劑， BioCryst) 豹蛙酶(Ranpirnase) (核糖核 酸酶刺激劑，Alfacell) 加蘭柔比星(Galarubicin) (RNA合成抑制劑，Dong-A) 替拉紫明(Tirapazamine) (還 原劑，SRI International) N-乙醯基半胱胺酸(還原劑， Zambon) R-氟比洛芬(R-Flurbiprofen)

Bavarian Nordic)	(NF-κB抑制劑，Encore)
GCS-IOO (gal3拮抗劑，GlycoGenesys)	3CPA (NF-κB抑制劑，Active Biotech)
G17DT免疫原(胃泌素抑制劑，Apton)	西奧骨化醇(Seocalcitol) (維生素D受體激動劑，Leo)
乙法昔羅(Efaproxiral) (氧合器，AlIos Therapeutics)	131-I-TM-601 (DNA拮抗劑，TransMolecular)
PI-88 (類肝素酶抑制劑，Progen)	依氟鳥胺酸(Eflornithin) (ODC抑制劑，ILEX Oncology)
替米利芬(Tesmilifen) (組胺拮抗劑，YM BioSciences)	Minodronic acid (osteoclast抑制劑, Yamanouchi)
組胺(組胺H2受體激動劑，Maxim)	吡地磺胺(Indisulam) (p53刺激劑，Eisai)
噻唑呋林(Tiazofurin) (IMPDH抑制劑，Ribapharm)	阿利定(Aplidin) (PPT抑制劑，PharmaMar)
西侖吉肽(Cilengitide) (整合素拮抗劑，Merck KGaA)	利妥昔單抗(Rituximab) (CD20抗體，Genentech)
SR-31747 (IL-1拮抗劑，Sanofi-Synthelabo)	吉妥單抗(Gemtuzumab) (CD33抗體，Wyeth Ayerst)
CCI-779 (mTOR激酶抑制劑，Wyeth)	PG2 (血細胞生成促進劑，Pharmagenesis)
非那雄胺(Exisulind) (PDE-V抑制劑，Cell Pathways)	Immunol™ (三氯森(triclosan)漱口劑, Endo)
CP-461 (PDE-V抑制劑，Cell Pathways)	三乙醯基尿苷(尿苷前藥，Wellstat)
AG-2037 (GART抑制劑，Pfizer)	SN-4071 (肉瘤藥劑，Signature BioScience)
WX-UK1 (纖維溶酶原活化劑抑制劑，Wilex)	TransMID-107™ (免疫毒素，KS Biomedix)
PBI-1402 (PMN刺激劑，ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (細胞凋亡促進

硼替佐米(Bortezomib) (蛋白酶體抑制劑，Millennium)	劑，Procyon)
SRL-172 (T細胞刺激劑，SR Pharma)	Doranidazole (細胞凋亡促進劑，Pola)
TLK-286 (麩胱甘肽-S轉移酶抑制劑，Telik)	CHS-828 (細胞毒性劑，Leo)
PT-100 (生長因子激動劑，Point Therapeutics)	反式-視黃酸(分化劑，NIH)
米哌妥林(Midostaurin) (PKC抑制劑，Novartis)	MX6 (細胞凋亡促進劑，MAXIA)
苔蘚抑素-1 (Bryostatin-1) (PKC刺激劑，GPC Biotech)	阿撲敏(Apomine) (細胞凋亡促進劑，ILEX Oncology)
CDA-II (細胞凋亡促進劑，Everlife)	烏斯定(Urocidin) (細胞凋亡促進劑，Bioniche)
SDX-101 (細胞凋亡促進劑，Salmedix)	Ro-31-7453 (細胞凋亡促進劑，La Roche)
西福拉特寧(Ceflatonin) (細胞凋亡促進劑，ChemGenex)	伯斯坦尼辛(Brostallicin) (細胞凋亡促進劑，Pharmacia)

所揭示之式I化合物及其醫藥上可接受之溶劑合物、鹽、互變異構體及立體異構體(包括其所有比率之混合物)較佳可與免疫調節劑、較佳抗PDL-1-或IL-12組合投與。

此外，本發明係關於式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構及立體異構體，包括其所有比率之混合物，其用於抑制Syk。

本發明特定而言係關於式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構及立體異構體，包括其所有比率之混合物，其用於治療類風濕性關節炎、全身性狼瘡、哮喘、過敏性鼻炎、ITP、多發性硬化症、白血病、乳癌、惡性黑色素瘤。

本發明特定而言係關於治療或預防發炎病況、免疫病況、自體

免疫病況、過敏病況、風濕性病況、血栓形成性病況、癌症、感染、神經變性疾病、神經發炎疾病、心血管疾病或代謝病況之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體或溶劑合物。

以下縮寫分別係指以下定義：

aq (水性)、h (小時)、g (克)、L (升)、mg (毫克)、MHz (兆赫)、min. (分鐘)、mm (毫米)、mmol (毫莫耳)、mM (毫莫耳濃度)、m.p. (熔點)、eq (當量)、mL (毫升)、 μ L (微升)、ACN (乙腈)、AcOH (乙酸)、CDCl₃ (氘化氯仿)、CD₃OD (氘化甲醇)、CH₃CN (乙腈)、c-hex (環己烷)、DCC (二環己基 碳化二亞胺)、DCM (二氯甲烷)、DIC (二異丙基碳化二亞胺)、DIEA (二異丙基乙基-胺)、DMF (二甲基甲酰胺)、DMSO (二甲亞砜)、DMSO-d₆ (氘化二甲亞砜)、EDC (1-(3-二甲基-胺基-丙基)-3-乙基碳化二亞胺)、ESI (電噴霧離子化)、EtOAc (乙酸乙酯)、Et₂O (二乙基醚)、EtOH (乙醇)、HATU (六氟磷酸二甲基胺基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亞甲基]-二甲基-銨鹽)、HPLC (高效液相層析)、i-PrOH (2-丙醇)、K₂CO₃ (碳酸鉀)、LC (液相層析)、MeOH (甲醇)、MgSO₄ (硫酸鎂)、MS (質譜)、MTBE (甲基第三丁基醚)、NaHCO₃ (碳酸氫鈉)、NaBH₄ (硼氫化鈉)、NMM (N-甲基嗎啉)、NMR (核磁共振)、PyBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-叁-吡咯啶基-鎂鹽)、RT (室溫)、Rt (滯留時間)、SPE (固相萃取)、TBTU (四氟硼酸2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎂鹽)、TEA (三乙胺)、TFA (三氟乙酸)、THF (四氫呋喃)、TLC (薄層層析)、UV (紫外線)。

活體外分析之說明

GCN2：分析原則及條件

此分析可量化絲胺酸激酶GCN2 (非去阻遏型总调控激酶-2)之活

性。

此激酶參與細胞之應激壓力代謝。其在饑餓(胺基酸耗盡)時活化。其天然受質係eIF2 α (真核起始因子2 α 亞單元) (一種轉譯因子)，其在細胞中之胺基酸瓶頸情形下被GCN2 α 活化(磷酸化)。此又導致蛋白質合成停止。GCN2之抑制可停止此機制：細胞在「饑餓」應激壓力時不可停止蛋白質產生。

該分析係以兩步運行：酶反應及檢測步驟。在第一步驟中，於室溫下將GCN2與10 μ M ATP及80 nM GFP標記之受質eIF2 α 一起培育。

藉由添加EDTA停止酶反應。藉由TR-FRET (Lanthascreen)測定磷酸化eIF2 α 之量：形成由抗體及GFP標記之磷酸化-eIF2 α 組成之複合物，其在340 nm下激發時允許FRET。

GCN2活性與520 nm發射波長(磷酸肽敏感性波長 = GFP之發射波長)下螢光單元對495 nm (參考波長 = 鈹螯合物之發射波長)下單元之比率成正比。

酶反應中之最終濃度

Hepes, pH 7.0	50 mM
MgCl ₂	10 mM
MnCl ₂	5 mM
BSA	0.1%
DMSO	1%
ATP	10 μ M
DTT	2 mM
GFP-eIF2 α	80 nM (受質)
GCN2	30 nM (酶)

分析程序

4 μ L	酶溶液(存於分析緩衝液中)
1.5 μ L	化合物(存於化合物稀釋緩衝液/6.3% DMSO中)
培育	20 min，於RT下
4 μ L	受質/ATP混合物(存於分析緩衝液中)
培育	90 min，於RT下
10 μ L	停止/檢測混合物(存於抗體稀釋緩衝液中)
培育	60 min，於RT下
讀數	Lanthascreen 340/495/520

用於測定化合物活性之細胞分析

將人類U2OS細胞(2000個細胞/孔)接種於384孔板中並培育20小時。

次日，將細胞用測試化合物處理並培育2小時。隨後，向細胞中添加最終濃度為600 μ M之色胺醇並將彼等物質培育30分鐘。

細胞GCN2活性之分析係藉由免疫細胞化學完成。簡言之，藉由甲醛將細胞固定於孔表面上並用Triton X-100使其滲透。將一級抗體(抗磷酸化-eIF2 α (Ser51, Cell Signalling Technology, 第3398號)在經處理細胞上培育20小時，之後將二級抗體(抗兔-IgG-Alexa 488; Molecular Probes第11008號)培育60分鐘。

藉由在Acumen Explorer系統(TTPLabtech)中對板進行掃描來完成磷酸化GCN2之分析及量化。針對未處理對照孔(僅DMSO)對所得數據進行正規化且將其表示為效應值%。藉由使用Graph Pad Prism軟體完成IC₅₀值之測定。

SYK閃爍板分析

以384孔閃爍板分析形式(對於(例如)Topcount量測)或以384孔影像閃爍板分析形式(對於LEADseeker量測)實施激酶分析。

將2.5 nM SYK、400 nM生物素-Aha-Aha-KEDPDYEWPSAKK及

10 μ M ATP (摻有0.3 μ Ci 33 P-ATP/孔)以50 μ l之總體積(60 mM Hepes、10 mM MgCl_2 、1.2 mM二硫蘇糖醇、0.02% Brij35、0.1% BSA, pH 7.5)在具有或無測試化合物情況下於30°C下培育1小時。利用25 μ l 200 mM EDTA停止反應。於30°C下30 Min後, 去除液體並將每一孔用100 μ l 0.9%氯化鈉溶液洗滌三次。在0.1 μ M星形孢菌素(Staurosporine)存在下測定非特異性反應。分別利用Topcount (在使用閃爍板時)或利用LEADseeker (在使用影像閃爍板時)量測放射性。利用由IT部門(例如Symyx Assay Explorer, Genedata Screener)提供之程式工具計算結果(例如IC₅₀值)。

使用Caliper LifeSciences Technology之酶分析

在Caliper Life Sciences LC3000系統上實施此處所述之分析。此技術經由量測在酶反應結束時磷酸化或未磷酸化螢光標記之受質肽之相對量提供關於酶活性之數據。藉由在試樣上施加電位差來解析該等不同狀態之肽。在產物(與受質相反)上存在帶電磷酸根基團在兩種肽之間引起不同肽遷移。此係藉由受質及產物肽上之螢光標記之激發可視化且表示為分析軟體內之峰。

為量測使用此技術之激酶抑制劑之抑制劑活性, 使用TTP Mosquito操控儀器以將0.25 μ L存於100% DMSO中之適當濃度之抑制劑(針對劑量反應曲線計算)放置至384孔板之每一孔中。向此反應組份中添加25 μ L之最終體積。下表指示此報導中所述分析之順序及濃度。標準組份係1 mM DTT (Sigma, D0632)、1 mM MgCl_2 (Sigma, M1028)、100 mM HEPES pH 7.5 (Calbiochem, 391338)、0.015% Brij-35 (Sigma, B4184)。

酶	酶濃度 (ng/ μ l)	ATP濃度 (μ M)	肽順序(於1 μ M下)
Syk (BPS Bioscience, CA, USA)	0.06	5	FITC-AHA- KEDPDYEWPSAKKK-NH ₂

將反應物於25℃下培育90 min，且隨後藉由添加70 μ L停止緩衝液(100 mM HEPES pH 7.5、0.015% Brij-35、10 mM EDTA (Sigma, E7889))停止。

利用Caliper LC 3000以晶片外遷移率變動分析模式在12吸管(sipper)晶片上對板進行讀數。未磷酸化受質及磷酸化產物肽解析為單獨峰，此允許直接量測受質轉化至產物之百分比。可針對抑制劑之濃度對轉化百分比繪圖以產生S形劑量反應曲線，可使用GeneData Condoseo或類似產品自其計算IC₅₀。

細胞活性分析

1. BCR交聯誘導之BLNK磷酸化

將於含有5% FCS之IMDM培養基中培育過夜之Ramos細胞重新懸浮於無血清之IMDM培養基(3.3×10^6 個細胞/ml)中。於37℃下將90 μ l細胞懸浮液(300'000個細胞)與10 μ l SYK抑制劑(存於3% DMSO中)在96孔板中一起培育20分鐘。在與抑制劑一起預培育後，於37℃下將細胞用10 μ g / ml山羊抗人類抗IgM活化10分鐘。在刺激後，藉由添加80 μ l 4%低聚甲醛固定細胞，之後於RT下培育10分鐘並固定於PBS中之0.1% Triton X-100中。在將細胞於RT下用來自BD pharmingen之抗BLNK-pY84-PE抗體染色45分鐘後，藉由流式細胞儀檢測BLNK磷酸化。

使用相同方案並用來自BD Pharmingen之抗BLNK-pY84-PE、抗CD-19 PerCp及抗IgM APC抗體之混合物染色來實施分離自健康志願

者之黃層之CD19⁺外周血單核細胞(PBMC)中的BLNK磷酸化。

2. BCR交聯誘導之CD69上調

為量化外周血單核細胞中之抗IgM誘導之CD69上調，於37°C/5%CO₂下將90 µl PBMC細胞懸浮液(含有1 × 10⁶個細胞)與10 µl SYK抑制劑(存於3% DMSO中)一起預培育1 h。在與抑制劑一起預培育後，於37°C/5%CO₂下在18小時期間用10 µg / ml山羊抗人類抗IgM刺激細胞。在刺激後，將細胞用含有山羊IgG (1:200稀釋)、CD19-PerCpCy5.5 (5 µl)及CD69-APC (3 µl)抗體存於含有4 % FCS之PBS中之混合劑染色。藉由流式細胞儀量化CD19⁺細胞中之CD69表現。

活體內分析

CIA

對於膠原誘導之關節炎(CIA)之誘導，在第21天時向雄性DBA/1小鼠腹膜內注射500 µl姥蛟烷。在第0天時，用100 µg存於完全弗羅因德氏佐劑(Complete Freund's Adjuvant, CFA)中之II型雞膠原(CII)對小鼠進行真皮內免疫，該膠原在第0天時分佈於外耳殼及背部之一個位點上。在第21天時，小鼠將腹膜內接受存於PBS中之可溶性CII之加強免疫(100 µg)。給予Syk抑制劑將具預防性，在第0天時開始且繼續直至第10天，且在加強之前於第20天時開始且繼續直至第30天。化合物將以3 mg/kg、10 mg/kg及30 mg/kg之劑量每天經口投與兩次。

每天記錄體重及臨床評分。使用基於個別爪子中之發炎評定的臨床評分系統對關節炎嚴重程度進行分級。對於每一個別爪子，此臨床評分之量表在0至4範圍內。

GIA

對於葡萄糖-6-磷酸異構酶誘導之關節炎(GIA)之誘導，用100 µg存於完全弗羅因德氏佐劑(CFA)中之G6PI對雌性DBA/1小鼠進行真皮內免疫，該G6PI在第0天時分佈於外耳殼及背部之一個位點上。給予

Syk抑制劑將具預防性，在第0天時開始且繼續直至第14天。化合物將以3 mg/kg、10 mg/kg及30 mg/kg之劑量每天經口投與兩次。

每天記錄體重及臨床評分。使用基於個別爪子中之發炎評定的臨床評分系統對關節炎嚴重程度進行分級。對於每一個別爪子，此臨床評分之量表在0至4範圍內。

LCMS：

方法A

方法：A-存於H₂O中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 mL/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6mm, 3.5 μm)，+ve模式

方法B

方法：A-存於H₂O中之0.1 % NH₄HCO₃，B-ACN：流速-1.0 mL/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，-ve模式

¹HNMR：

Bruker 400 MHz

HPLC：

方法A

方法：A-存於H₂O中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 mL/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)。

方法B

方法：A-存於H₂O中之0.1 % NH₄HCO₃，B-ACN：流速-1.0 mL/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)。

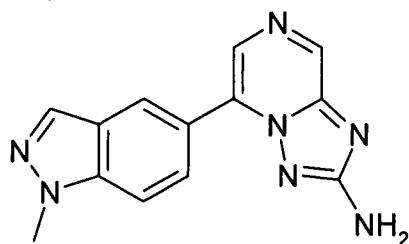
上文及下文中，所有溫度均係以℃指示。在以下實例中，「習用

處理」意指：倘若必需，則添加水，倘若必需，則將pH調節至介於2與10間之數值，端視終產物之組成而定，用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取該混合物，分離各相，有機相經硫酸鈉乾燥並蒸發且產物藉由矽膠上層析及/或藉由結晶來純化。矽膠上之Rf值；溶析劑：乙酸乙酯/甲醇9:1。

實例1

(4-甲烷磺醯基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A1」)之合成

1.1 5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

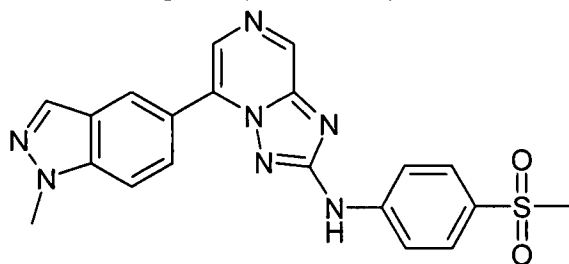


向5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(2.0 g, 11.8 mmol)存於1,4-二噁烷/水(9:1, 50 mL)中之溶液中添加1-甲基-1H-吡啶-5基-酮酸(3.1 g, 17.7 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.4 g, 0.7 mmol)、乙酸鈣(0.08 g, 0.35 mmol)及碳酸鉀(4.9 g, 35.4 mmol)並在壓力管中於110°C下加熱10 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物通過矽藻土，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 75 mL)洗滌，濃縮濾液以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，MEOH/DCM梯度溶析)純化粗產物；產率：42 % (1.3 g，黃色固體)；

LCMS：(方法A) 266.2 (M+H), RT.2.2 min, 80.3 % (最大值), 92.7 % (254 nm)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 6.53 (br s, 2H), 4.11 (s, 3H)。

1.2 (4-甲磺醯基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A1」)



向5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(0.1 g, 0.37 mmol)存於無水第三丁醇(5 mL)中之溶液中添加4-溴苯基甲基磺(0.13 g, 0.56 mmol)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(0.015 g, 0.04 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.015 g, 0.02 mmol)及六甲基二矽基醯胺鋰(1M/THF) (1.1 mL), 簡單脫氣並於150°C下微波輻照90分鐘。在反應完成(藉由TLC監測)後, 經由矽藻土過濾反應混合物, 用二氯甲烷/甲醇(1:1, 50 mL)洗滌, 濃縮濾液並藉由急驟管柱層析(矽膠, MeOH/DCM 梯度溶析)純化; 產率: 5 % (7.7 mg, 淺褐色固體);

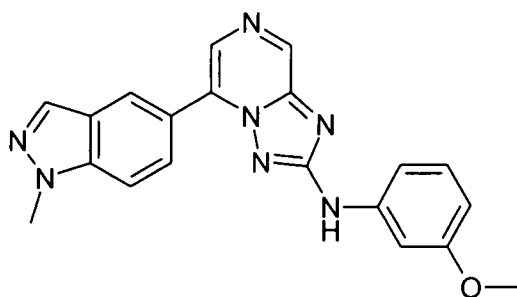
LCMS: (方法A) 420.0 (M+H), RT.3.3 min, 91.6 % (最大值), 90.7 % (254 nm);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.65 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.60-8.59 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27-8.26 (m, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.85-7.83 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.14 (s, 3H);

HPLC: (方法A) RT 3.3 min, 92.5 % (最大值), 91.0 % (254 nm)。

以下化合物係類似於「A1」合成:

(3-甲氧基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A2」)



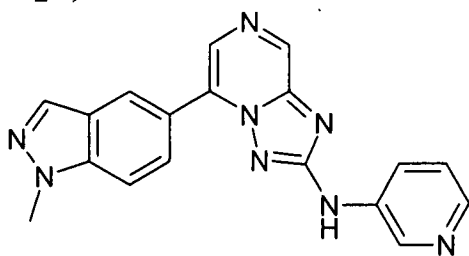
產率：18 % (26 mg，淺褐色固體)；

LCMS：(方法A) 372.2 (M+H), RT.3.9 min, 98.4 % (最大值), 99.2 % (254 nm)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.00 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.50-6.47 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)；

HPLC：(方法A) RT 3.8 min, 98.5 % (最大值), 98.4 % (254 nm)。

[5-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺(「A3」)



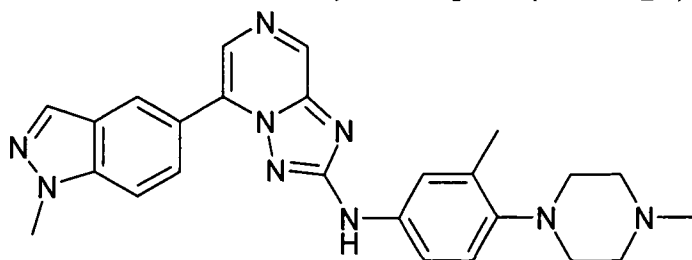
產率：36 % (46 mg，淺褐色固體)；

LCMS：(方法A) 343.2 (M+H), RT.2.3 min, 96.4 % (最大值), 94.6 % (254 nm)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.18-8.10 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 4.14 (s, 3H)；

HPLC：(方法A) RT 2.3 min, 95.8 % (最大值), 94.3 % (254 nm)。

[5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺(「A4」)



產率：65 % (65 mg，淺黃色固體)；

LCMS：(方法A) 454.2 (M+H), RT.3.0 min, 94.5 % (最大值), 96.2 % (254 nm)；

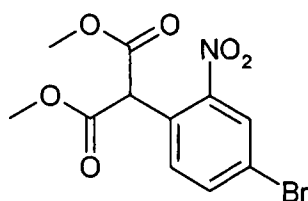
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 1.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.99-2.93 (m, 4H), 2.57-2.71 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)；

HPLC：(方法A) RT 2.9 min, 95.7 % (最大值), 94.4 % (254 nm)。

實例2

3,3-二甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮(「A5」)之合成

2.1 2-(4-溴-2-硝基-苯基)-丙二酸二甲基酯



於 0°C 下向氫化鈉(60 %) (2.13 g, 53.3 mmol)存於無水N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之懸浮液中添加丙二酸二甲基酯(12 mL, 104.2 mmol)存於無水N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至 100°C 並保持20 min。於RT下逐滴添加存於無水N,N-二甲基甲醯胺(20

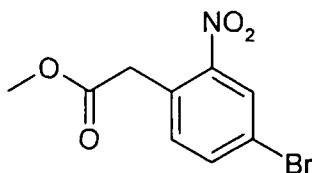
mL)中之2,5-二溴硝基苯(5 g, 17.8 mmol)並加熱至100℃並保持3 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，將反應混合物冷卻至0℃並用冷水驟冷。將反應混合物於高真空下濃縮，將殘餘物溶解於乙酸乙酯(75 mL)中，用水(2 × 75 mL)、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並濃縮以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，EA/PE梯度溶析)純化粗產物；

產率：80% (4.7 g，淺橙色固體)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.30 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.69 (s, 6H)；

LCMS：(方法B) 330.0 (M-H), RT.5.8 min, 91.1 % (最大值), 90.8 % (254 nm)。

2.2 4-溴-2-硝基-苯甲酸甲基酯



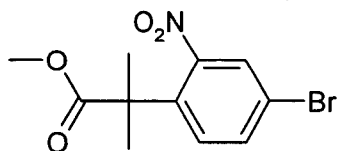
向2-(4-溴-2-硝基-苯基)-丙二酸二甲基酯(4.7 g, 14.2 mmol)存於DMSO (10 mL)中之溶液中添加氯化鋰(1.2 g, 28.4 mmol)及水(0.3 mL)並加熱至100℃並保持24 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，在高真空下濃縮反應混合物。將殘餘物用二氯甲烷(50 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並濃縮以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，EA/PE梯度溶析)純化粗產物；

產率：20% (0.8 mg，淺褐色固體)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.61 (s, 3H)；

LCMS：(方法B) 274.0 (M-H), RT.5.8 min, 94.0 % (最大值).

2.3 2-(4-溴-2-硝基-苯基)-2-甲基-丙酸甲基酯



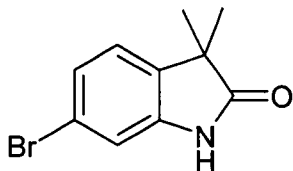
於0℃下向氫化鈉(60%) (0.28 g, 7.22 mmol)存於無水N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之懸浮液中添加4-溴-2-硝基-苯甲酸甲基酯(0.8 g, 2.9 mmol)、碘甲烷(0.72 mL, 11.5 mmol)及18-冠-6 (0.8 g, 0.3 mmol)並於RT下攪拌2 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，將反應混合物冷卻至0℃並用冷水驟冷。將反應混合物於高真空下濃縮，將殘餘物溶解於乙酸乙酯(30 mL)中，用水(2 × 30 mL)、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並濃縮以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，EA/PE梯度溶析)純化粗產物；

產率：91% (0.8 g，褐色油狀物)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)；

LCMS：(方法B) 301.0 (M-H), RT.6.2 min, 96.3 % (最大值), 93.5 % (254 nm)；

2.4 6-溴-3,3-二甲基-1,3-二氫-吲哚-2-酮



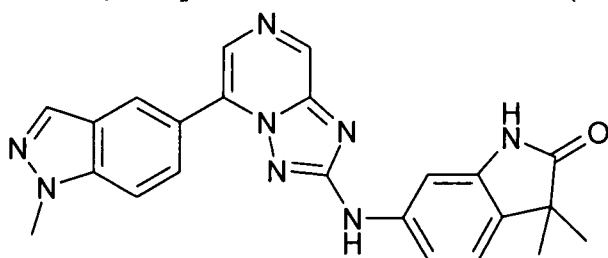
向2-(4-溴-2-硝基-苯基)-2-甲基-丙酸甲基酯(0.6 g, 1.96 mmol)存於冰乙酸(10 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.55 g, 9.8 mmol)並加熱至100℃並保持2 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，於高真空下濃縮反應混合物，用二氯甲烷稀釋並使其通過矽藻土。濃縮濾液以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，EA/PE梯度溶析)純化粗產物；

產率：35 % (210 mg，白色固體)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.45 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H)；

LCMS：(方法B) 240.0 (M-H), RT.5.1 min, 99.5 % (最大值), 99.0 % (254 nm)；

2.5 3,3-二甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮(「A5」)



化合物係類似於「A1」獲得；

產率：58 % (59 mg，黃色固體)；

LCMS：(方法A) 425.2 (M+H), RT.3.6 min, 97.5 % (最大值), 81.0, 96.6 % (254 nm)；

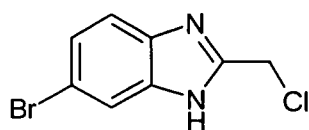
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)。

HPLC：(方法A) RT 3.7 min, 95.3 % (最大值), 96.8 % (254 nm)。

實例3

(2-二甲基胺基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A6」)之合成

3.1 6-溴-2-氯甲基-1H-苯并咪唑



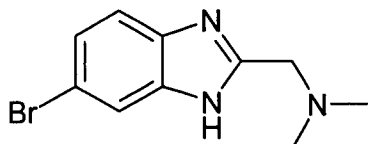
向4-溴苯-1,2-二胺(3 g, 16 mmol)存於無水醇(50 mL)中之溶液中添加2-氯亞胺逐乙酸乙酯鹽酸鹽(5 g, 32 mmol)並於RT下攪拌12 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於二氯甲烷(60 mL)中，用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並濃縮以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，EA/PE梯度溶析)純化粗產物；

產率：30% (1.2 g，灰褐色固體)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H)；

LCMS：(方法A) 246.0 (M+H), RT.2.3 min, 97.4 % (最大值), 97.5 % (254 nm)。

3.2 (6-溴-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-二甲基-胺

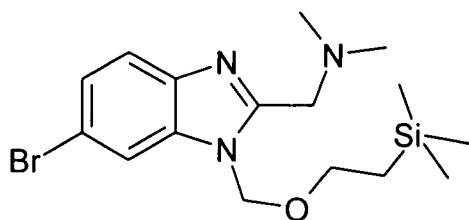


向6-溴-2-氯甲基-1H-苯并咪唑(1.2 g, 4.8 mmol)存於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加二乙基胺(40%, 5 mL)並於RT下在密封管中攪拌2 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，在真空下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於二氯甲烷(30 mL)中，用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並濃縮以得到產物；

產率：69% (0.85 g，褐色固體)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 13.41 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.26 (s, 6H)。

3.3 [6-溴-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基甲基]-二甲基-胺



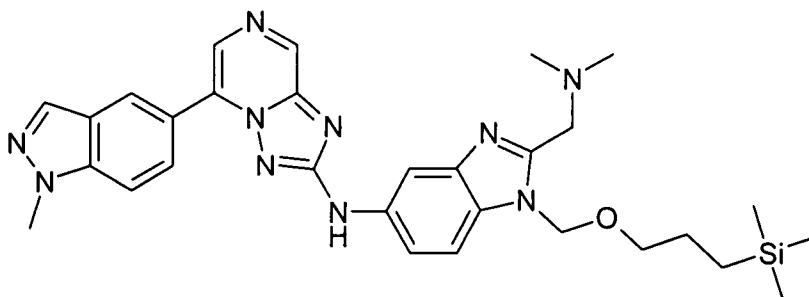
於0℃下向氫化鈉(60 %) (150 mg, 3.8 mmol)存於無水N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之懸浮液中添加(6-溴-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-二甲基-胺(800 mg, 3.17 mmol)存於無水N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液並攪拌1 h。添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(5.4 mL, 30.6 mmol)並於RT下攪拌30 min。在反應完成後(藉由TLC監測)，將反應混合物用冷水驟冷並於高真空下濃縮，將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用水(2 × 25 mL)、鹽水(1 × 25 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥並濃縮以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，MeOH/DCM梯度溶析)純化粗產物，以得到區域異構體之混合物；

產率：49% (0.6 g，褐色黏性固體)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 7.86-7.80 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.69-3.68 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 0.84-0.80 (m, 2H), -0.102 (s, 9H)；

LCMS：(方法A) 384.0 (M+H), RT.4.5 min, 85.3 % (最大值), 88.7 % (254 nm)。

3.4 [2-二甲基胺基甲基-1-(3-三甲基矽烷基-丙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

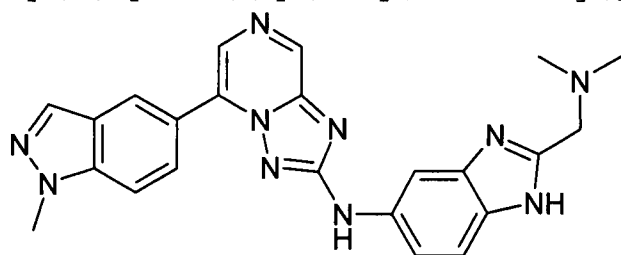


該化合物係類似於「A1」製備；

產率：17 % (60 mg，褐色液體)；

LCMS：(方法A) 569.3 (M+H), RT.3.8, 4.1 min, 34.3, 30.5 % (最大值)。

3.5 (2-二甲基胺基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A6」)



向[2-二甲基胺基甲基-1-(3-三甲基矽烷基-丙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(60 mg, 0.1 mmol)存於無水甲醇(3 mL)中之溶液中添加存於甲醇(3 mL)中之HCl並於RT下攪拌1 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，濃縮反應混合物並將殘餘物溶解於二氯甲烷(15 mL)中，用NaHCO₃水溶液(20 %, 15 mL)、水(1 × 15 mL)、鹽水(1 × 15 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥並濃縮以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，MeOH/DCM梯度溶析)純化粗產物；

產率：5 % (5 mg，黃色固體)；

LCMS：(方法A) 439.2 (M+H), RT.2.5 min, 97.7 % (最大值), 95.8 % (254 nm)；

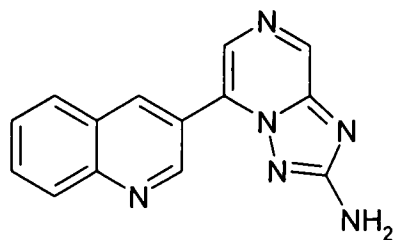
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ δ [ppm] 12.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.91-9.80 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 2H), 2.21 (s, 6H)；

HPLC：(方法A) RT 2.4 min, 93.6 % (最大值), 92.8 % (254 nm)。

實例4

3-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-苯磺醯胺
(「A7」)之合成

4.1 5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺



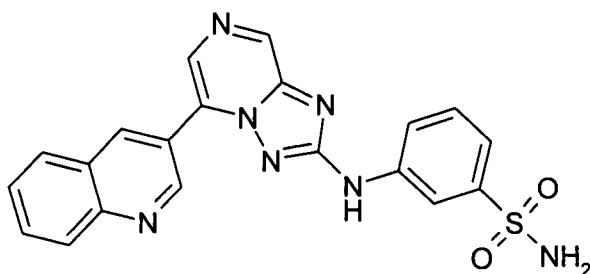
向5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(1.0 g, 5.9 mmol)存於1,2-二甲氧基乙烷/水(9:1, 20 mL)中之溶液中添加3-喹啉-羧酸頻哪醇酯(2.24 g, 8.8 mmol)、二(三苯基膦基)氯化鈣(II) (0.2 g, 0.3 mmol)及碳酸鈉水溶液(2M, 5 mL)並於130℃下微波輻照90分鐘。在反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物通過矽藻土，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 75 mL)洗滌，濃縮濾液以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，MEOH/DCM梯度溶析)純化粗產物；

產率：55 % (0.85 g，淺褐色固體)；

LCMS：(方法A) 263.0 (M+H), RT.1.7 min, 96.2 % (最大值), 95.7 % (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H)。

4.2 3-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-苯磺醯胺(「A7」)



該化合物係類似於「A1」製備；

產率：36 % (36 mg，米色固體)；

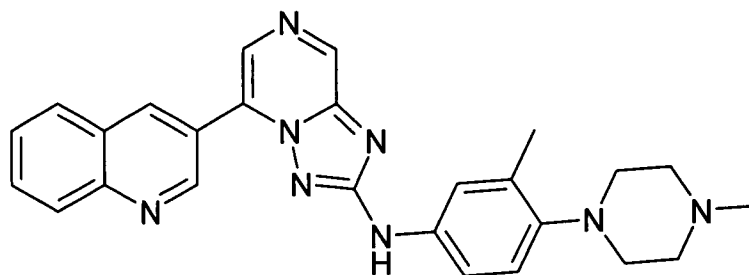
LCMS：(方法A) 418.0 (M+H), RT.2.7 min, 97.8 % (最大值), 97.5 % (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.42 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (s, 2H)；

HPLC：(方法A) RT 2.6 min, 96.9 % (最大值), 97.1 % (254 nm)。

以下化合物係類似地製備：

[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺(「A8」)



產率：28 % (28 mg，黃色固體)；

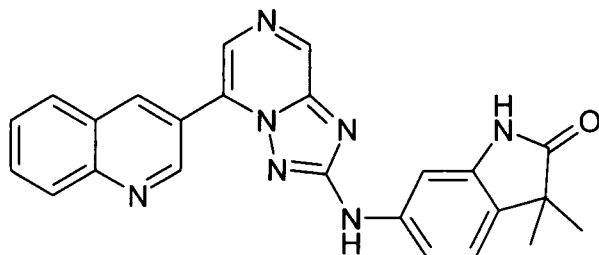
LCMS：(方法A) 451.2 (M+H), RT.2.7 min, 97.3 % (最大值), 96.5% (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 9.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.98-2.92 (m, 4H), 2.69-2.61 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)；

HPLC：(方法A) RT 2.6 min, 96.2 % (最大值), 96.7 % (254 nm)。

3,3-二甲基-6-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-

1,3-二氫-吲哚-2-酮(「A9」)



產率：32 % (32 mg，淺黃色固體)；

LCMS：(方法A) 422.2 (M+H), RT.3.3 min, 96.5 % (最大值), 97.3% (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.30 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.55 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J = 2.12$ Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.52$ Hz, 2H), 7.92 (dt, $J = 1.40, 10.77$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 1.21 (s, 6H)；

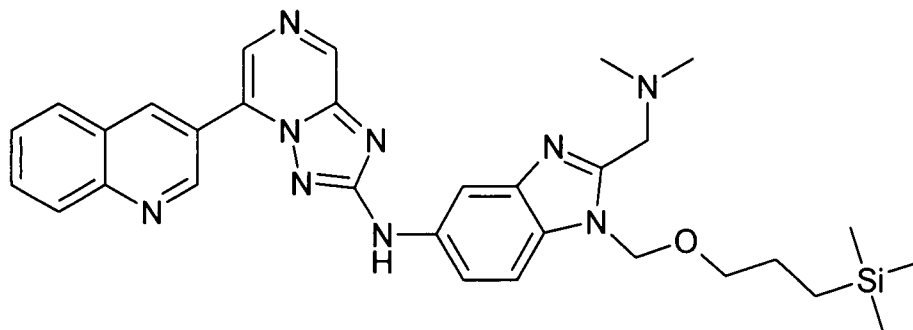
HPLC：(方法B) RT 5.0 min, 94.1 % (最大值), 92.4 % (254 nm)。

實例5

(2-二甲基胺基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺(「A10」)之合成

5.1

[2-二甲基胺基甲基-1-(3-三甲基矽烷基-丙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺

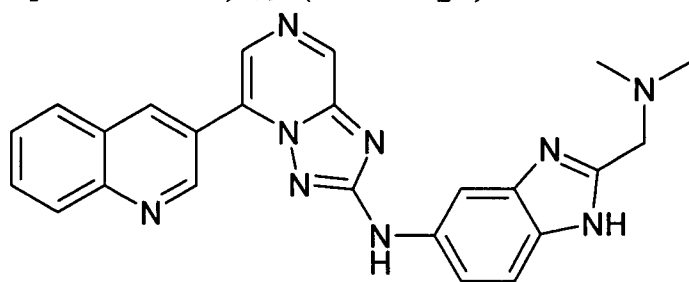


該化合物係類似於「A1」製備；

產率：20 % (70 mg，褐色液體)；

LCMS：(方法A) 566.2 (M+H), RT.3.7, 3.9 min, 43.5, 37.3 % (最大值)。

5.2 (2-二甲基胺基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺(「A10」)



該化合物係類似於「A6」製備；

產率：10 % (9 mg，黃色固體)；

LCMS：(方法A) 436.2 (M+H), RT.2.4 min, 99.2 % (最大值), 99.5% (254 nm)。

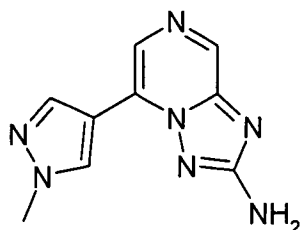
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 12.16 (s, 1H), 9.95-9.86 (m, 1H), 9.60-9.57 (m, 1H), 9.25-9.19 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 2H), 2.22 (s, 6H)；

HPLC：(方法A) RT 2.3 min, 97.1 % (最大值), 97.0 % (254 nm)。

實例6

(4-甲磺醯基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A11」)之合成

6.1 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺



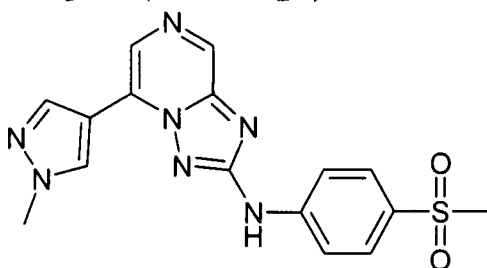
該化合物係類似於「A1」之步驟1製備；

產率：32 % (0.8 g，淺褐色固體)；

LCMS：(方法A) 216.2 (M+H), RT.1.5 min, 99.8 % (最大值), 99.6 % (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.52 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

6.2 (4-甲磺酰基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A11」)



該化合物係類似於「A1」製備；

產率：29 % (50 mg，淺褐色固體)；

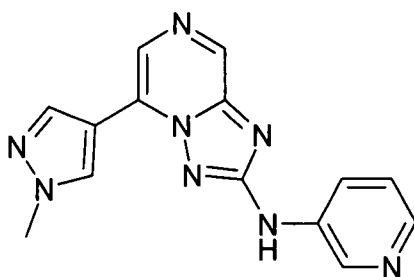
LCMS：(方法A) 370.0 (M+H), RT.2.8 min, 95.8 % (最大值), 92.6 % (220 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.63 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)；

HPLC：(方法A) RT 2.7 min, 94.4 % (最大值), 90.5 % (254 nm)。

以下化合物係類似地製備：

[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺(「A12」)



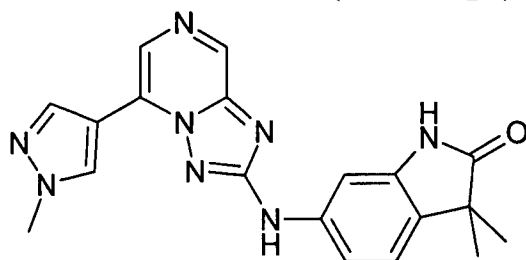
產率：24 % (33 mg，淺褐色固體)；

LCMS：(方法A) 293.2 (M+H), RT.1.8 min, 98.8 % (最大值), 98.3 % (254 nm)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.17 (dd, *J* = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.00 (s, 3H)；

HPLC：(方法A) RT 1.8 min, 99.2 % (最大值), 98.6 % (254 nm)。

3,3-二甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮(「A13」)



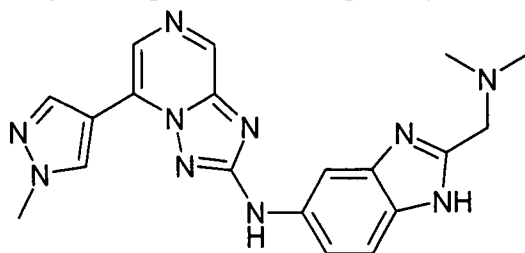
產率：66 % (70 mg，米色固體)；

LCMS：(方法A) 375.2 (M+H), RT.3.0 min, 97.9 % (最大值), 96.8 % (254 nm)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.37 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.23 (s, 6H)；

HPLC：(方法A) RT 3.3 min, 97.6 % (最大值), 96.9 % (254 nm)。

(2-二甲基氨基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A14」)



該化合物係類似於「A6」製備；

產率：11 % (11 mg，黃色固體)；

LCMS：(方法A) 389.2 (M+H), RT.2.1 min, 97.5 % (最大值), 97.3 % (254 nm)；

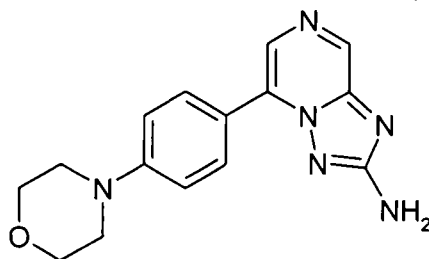
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.84 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 2.51 (s, 6H)；

HPLC：(方法A) RT 2.2 min, 98.0 % (最大值), 96.7 % (254 nm)。

實例7

5-[5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮(「A15」)之合成

7.1 5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

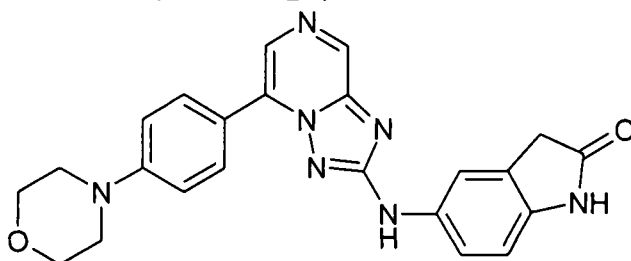


該化合物係類似於「A1」之步驟1製備；

產率：45 % (800 mg，淺褐色固體)；

LCMS：(方法A) 297.2 (M+H), RT.2.4 min, 89.2 % (最大值), 93.2 % (254 nm)；

7.2 5-[5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮(「A15」)



該化合物係類似於「A1」製備；

產率：30 % (30 mg，黃色固體)；

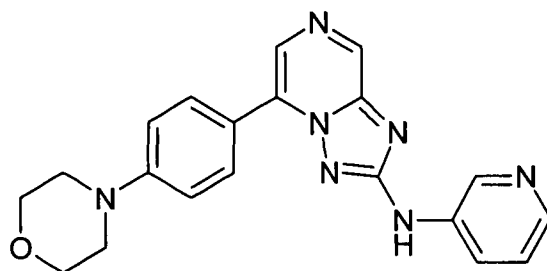
LCMS：(方法A) 428.2 (M+H), RT.3.1 min, 97.8 % (最大值), 96.6 % (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.29-3.26 (m, 4H)；

HPLC：(方法A) RT 3.3 min, 96.2 % (最大值), 95.5 % (254 nm)。

以下化合物係類似地製備：

[5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺(「A16」)



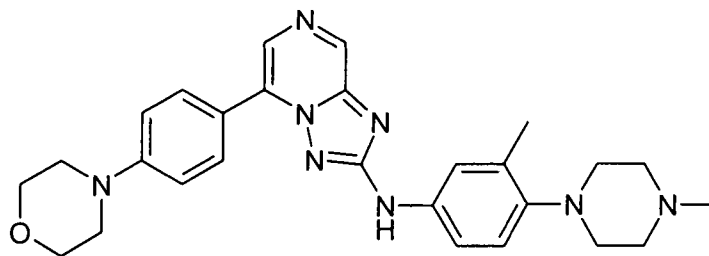
產率：20 % (26 mg，黃色固體)；

LCMS：(方法A) 374.2 (M+H), RT.2.5 min, 97.1 % (最大值), 96.8 % (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.62 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.64 (br s, 1H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.29 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)；

HPLC：(方法A) RT 2.5 min, 98.6 % (最大值), 98.1 % (254 nm)。

[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A17」)



產率：37 % (37 mg，褐色固體)；

LCMS：(方法A) 485.3 (M+H), RT.3.1 min, 97.3 % (最大值), 97.8 % (254 nm)；

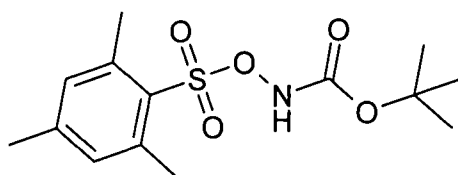
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9.76 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.28 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.19-2.69 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)；

HPLC：(方法A) RT 3.1 min, 97.2 % (最大值), 97.8 % (254 nm)。

實例8

(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺
(「A18」)之合成

8.1 N-(第三丁氧基羰基)-鄰-(均三甲苯基磺醯基)-羥胺



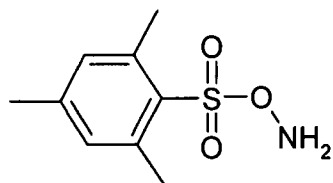
向2-均三甲苯基磺醯氯(2.0 g, 0.00914 mol)存於無水THF (50 mL)中之溶液中添加N-Boc-羥胺(1.21 g, 0.00914 mol)並在 N_2 氣氛下冷卻至 0°C 。將反應混合物攪拌5分鐘。經10分鐘向此混合物中緩慢添加三乙胺(1.1 g, 0.011 mol)。將反應混合物於 0°C 下攪拌1小時且隨後在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷(50 mL)中並用水(2×50 mL)、10% NaHCO_3 水溶液(50 mL)洗滌並經 MgSO_4 乾燥。隨後於室溫

下將其在減壓下濃縮，以得到米色固體狀產物。(2.1 g, 73%)；

TLC：石油醚/乙酸乙酯(8/2) R_f - 0.4；

^1H NMR (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ [ppm] 11.16 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (s, 9H)。

8.2 2-[(胺基氧基)磺醯基]-1,3,5-三甲基苯

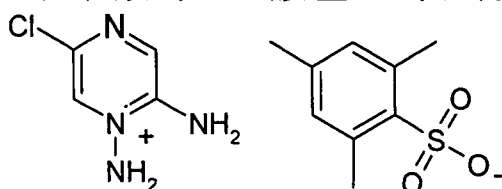


於0°C下在氮氣氛下向*N*-(第三丁氧基羰基)-鄰-(均三甲苯基磺醯基)-脛胺(2.1 g, 0.0066 mol)中緩慢添加三氟乙酸(20 ml)。將反應混合物攪拌30分鐘並緩慢添加水(60 mL)並將反應混合物攪拌15分鐘。過濾沈澱並用水洗滌若干次直至濾液之pH係中性為止。將白色固體(1.4 g, 98%)在布氏漏斗(Buchner funnel)中乾燥並直接用於下一反應。

白色固體注意：2-[(胺基氧基)磺醯基]-1,3,5-三甲基苯(亦稱作MSH)係高度不穩定且反應性化合物。已知其在以大量操作時爆炸。此化合物應始終間歇製備且直接用於下一反應。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 6.73 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.15 (s, 3H)。

8.3 均三甲苯酸1,2-二胺基-5-氯-吡啶鎂鹽

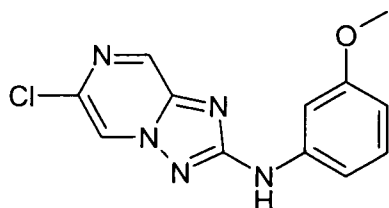


於0°C下在 N_2 氣氛下向5-胺基-2-氯-吡啶(1.75 g, 13.5 mmol)存於無水二氯甲烷(75 ml)中之溶液中逐滴添加存於無水二氯甲烷(50 ml)中之2-[(胺基氧基)磺醯基]-1,3,5-三甲基苯(3.36 g, 16.88 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌3小時。將反應混合物濃縮至最少並添加二乙基

醚(100 ml)並攪拌15分鐘。過濾沈澱，用二乙基醚洗滌以得到褐色固體狀產物(3.2g, 69.56%)；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.99 (br s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.16 (s, 3H)。

8.4 (6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺



向異硫氰酸3-甲氧基苯基酯(0.1 g, 5.87 mmol)存於無水二氯甲烷(25 ml)中之溶液中添加均三甲苯酸1,2-二胺基-5-氯-吡啉鎂鹽(2.52 g, 7.34 mmol)及二異丙基乙基胺(3.79 g, 29.35 mmol)並攪拌1小時。添加EDCI (2.24 g, 11.74 mmol)並攪拌6小時。將反應混合物溶解於水中，分離各層，將有機層用水、鹽水洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥並濃縮。藉由二氧化矽管柱使用(60-120)網目純化粗產物，以得到淺褐色固體狀產物(0.55 g, 35.71%)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 10.01 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.16 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.12 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.08 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.54-6.51 (m, 1H), 3.74 (s, 3H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 276.0)；

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：
流速- 2.0 ml/min

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：3.79面積% -96.75 (最大值), 97.37 (254 nm)；

HPLC

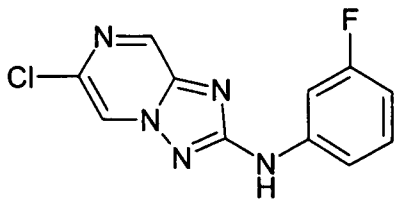
方法：A- A-存於H₂O中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：3.85面積% -96.68 (最大值), 97.02 (254 nm)。

以下化合物係類似地製備：

(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(3-氟-苯基)-胺(「A19」)



產率：0.5 g, 29.41 %；顏色：淺褐色固體；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.31 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 2.32, 7.18 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H)；

LCMS：質量實驗值(M⁺, 264.0)

方法：A-存於H₂O中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：4.25面積% 99.07(最大值), 98.26 (254 nm)；

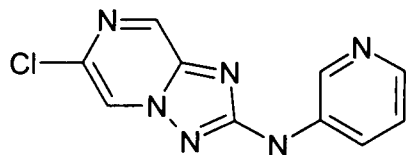
HPLC

方法：A- A-存於H₂O中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：4.11面積% 99.41(最大值), 98.47 (254 nm)。

(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-吡啶-3-基-胺(「A20」)



產率：0.026 g, 37.08 %；顏色：淺黃色固體；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 10.27 (s, 1H), 9.34 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 247.0)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA；
流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：1.64面積% 97.82 (最大值), 96.52 (254 nm)；

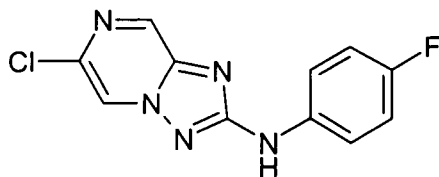
HPLC

方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA；
流速- 2.0 ml/min。

管柱：X Bridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：1.69面積% 98.07 (最大值), 96.67 (254 nm)。

(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(4-氟-苯基)-胺(「A21」)



產率：0.023 g, 49.48 %；顏色：米色固體；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 10.05 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.12 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.16 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H)；LCMS：質量實驗值(M^+ , 264.0)；

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA；
流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：3.91面積% 99.11 (最大值), 98.98 (254 nm)。

HPLC

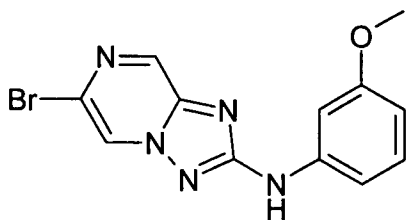
方法：A- A-存於H₂O中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：

流速- 2.0 ml/min。

管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：3.99面積% 99.3 (最大值), 99.42 (254 nm)。

(6- 溴 -[1,2,4] 三 唑 并 [1,5-a] 吡 啶 -2- 基)-(3- 甲 氧 基 - 苯 基)- 胺
(「A22」)



產率：2.3 g, 60 %；顏色：淺褐色固體；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.4；

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.01 (s, 1H), 9.36 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.16 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.54-6.51 (m, 1H), 3.74 (s, 3H)；

LCMS：質量實驗值(M⁺, 322.0)

方法：A-存於H₂O中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：

流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：3.88面積% 99.12 (最大值), 99.46 (254 nm)；

HPLC

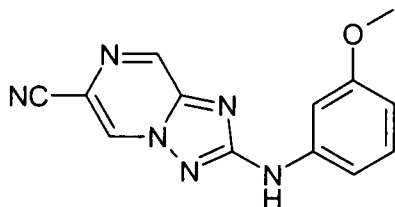
方法：A- A-存於H₂O中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：

流速- 2.0 ml/min。

管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：3.93面積% 99.46 (最大值), 99.80 (254 nm)。

(6- 氰基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡 啶-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-胺
(「A23」)



¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 9.83 (d, J = 1.16 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 1.12 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 1.64 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.58-6.55 (m, 1H), 3.75 (s, 3H);

LCMS：質量實驗值(M+, 267.0)

方法：A-存於H₂O中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：3.67面積% 98.79 (最大值), 98.78 (254 nm)；

HPLC

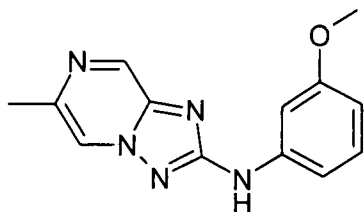
方法：A- A-存於H₂O中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：3.66面積% 99.57 (最大值), 96.80 (254 nm)。

實例9

(3-甲氧基-苯基)-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺
(「A24」)之合成



向(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-胺(0.1 g, 0.31 mmol)存於乙腈/水(1:1, 8 ml)中之溶液中添加甲基酮酸(0.037 g, 0.62 mmol)、雙(三苯基膦基)二氯鈣(II) (0.008 g, 0.01 mmol)、碳酸鈉(0.09 g, 0.93 mmol)並簡單脫氣並於120°C下微波輻照30分鐘。濃縮反應混合物並用存於甲醇中之50%二氯甲烷稀釋並使其通過矽藻土，濃縮濾液。藉由管柱使用矽膠(60-120)網目純化粗產物，以得到米色固體狀產物(0.052 g, 50.9%)；

TLC：石油醚/乙酸乙酯(7/3) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, CDCl_3 : δ [ppm] 8.93 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 1.08 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.60 (d, J = 0.60 Hz, 3H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 256.30)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：3.18面積% 96.51 (最大值), 96.80 (254 nm)；

HPLC

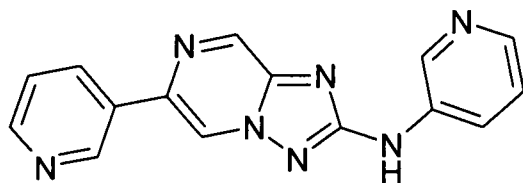
方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

R_t (min)：3.19面積% 98.85 (最大值), 97.92 (254 nm)。

實例10

吡啶-3-基-(6-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺
(「A25」)之合成



產率：0.031 g, 21%；顏色：淺褐色固體；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 10.25 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 3.80 Hz, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 290.0)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：3.67面積% -95.59 (最大值), 95.64 (254 nm)；

HPLC

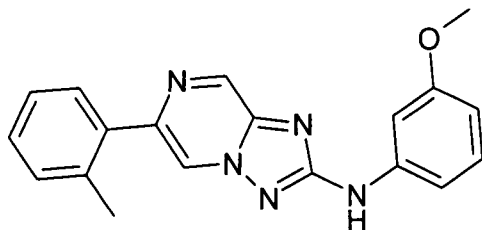
方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% NH_4HCO_3 ，B- ACN：流速- 2.0 ml/min。

管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：3.78面積% -98.22 (最大值), 97.67 (254 nm)。

以下化合物係類似地製備

(3-甲氧基-苯基)-(6-鄰-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-胺
(「A26」)



產率：0.052 g, 50.9 %；顏色：米色固體；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.4，

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.93 (s, 1H), 9.13 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 2.20 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.21 (t, J = 8.12 Hz, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ;

LCMS : 質量實驗值(M^+ , 332.0)

方法 : A-存於 H_2O 中之0.1% TFA , B-存於ACN中之0.1% TFA :
流速 - 2.0 ml/min .

管柱 : XBridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm) , +ve模式

Rt (min) : 4.67面積% -98.38 (最大值), 99.78 (254 nm) ;

HPLC

方法 : A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA , B- 存於ACN中之% TFA :
流速 - 2.0 ml/min .

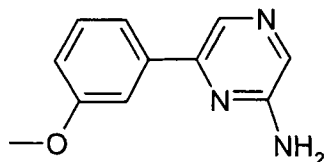
管柱 : X Bridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min) : 4.78面積% -98.25 (最大值), 99.81 (254 nm) .

實例10 a

(3-氟-苯基)-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺之合成

10a.1 6-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-2基胺



向2-氨基-6-氯吡啶(0.5 g, 3.85 mmol)存於甲苯/乙醇混合物(4:1, 10 ml)中之溶液中添加3-甲氧基苯基酮酸(0.64 g, 4.24 mmol)、四(三苯基膦基)鈾(0) (0.13 g, 0.11 mmol)及碳酸銨(2.51 g, 7.71 mmol), 簡單脫氣並於120°C下微波輻照15分鐘。使反應混合物通過矽藻土, 用二氯甲烷洗滌, 濃縮濾液並藉由管柱使用矽膠(60-120)網目純化, 以得

到黃色固體狀產物(0.34 g, 44.15 %)；

TLC：石油醚/乙酸乙酯(7/3) R_f - 0.2；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.27 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.51 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H)；

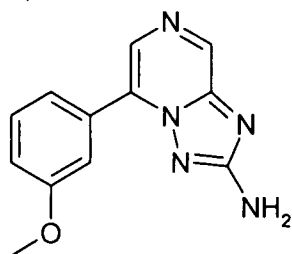
LCMS：質量實驗值(M^+ , 202.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：2.48面積% -98.79 (最大值), 99.35 (254 nm)。

10a.2 5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺



向6-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-2基胺(0.34 g, 1.68 mmol)存於無水二氯甲烷(25 ml)中之溶液中添加異硫氰酸乙氧基羰基酯(0.24 g, 1.85 mmol)並加熱至50°C並保持16小時。濃縮反應混合物並溶解於甲醇/乙醇混合物(1:1, 35 ml)中，添加羥胺鹽酸鹽(0.58 g, 8.44 mmol)及二異丙基乙基胺(0.65 g, 5.06 mmol)並於80°C下回流3小時。將反應混合物濃縮至最少並冷卻，過濾，用水、存於二乙基醚中之20%乙腈洗滌，以得到黃色固體狀產物(0.25 g, 61.42 g)。

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 6.53 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H)；

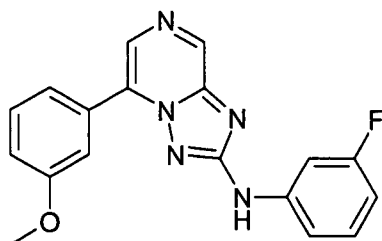
LCMS：質量實驗值(M^+ , 242.3)

方法：A-存於H₂O中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：3.04面積% -87.06 (最大值), 90.54 (254 nm)。

10a.3 (3-氟-苯基)-[5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺



向5-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺(0.1 g, 0.41 mmol)存於無水第三丁醇(5ml)中之溶液中添加3-氯-1-氟苯(0.0094 g, 0.82 mmol)、叁(二亞苺基丙酮)二鈹(0) (0.016 g, 0.017 mmol)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(0.016 g, 0.041 mmol)及六甲基二矽基醯胺鈉(1M/THF) (0.62 ml, 0.62 mmol)，簡單脫氣並於120℃下微波輻照40分鐘。濃縮反應混合物並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目直接純化，以得到米色固體狀產物(0.05 g, 35.90%)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.4；

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.32 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.31 (q, J = 8.16 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)；

LCMS：質量實驗值(M⁺, 336.3)

方法：A-存於H₂O中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：4.62面積% -95.42 (最大值), 97.75 (254 nm)；

HPLC

方法：A- 存於H₂O中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：

流速- 2.0 ml/min。

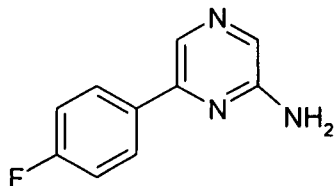
管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：4.61面積% -97.72 (最大值), 98.03 (254 nm)。

實例11

[5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺
(「A27」)係類似於實例10a製備

11.1 6-(4-氟-苯基)-吡啶-2基胺



¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8.26 (s, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.52 (br s, 2H)；

LCMS：質量實驗值(M⁺, 190.0)

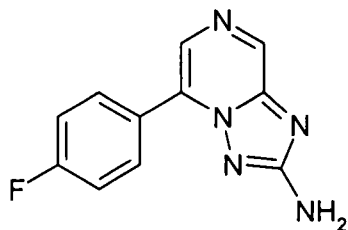
方法：A-存於H₂O中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：

流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：2.52面積% -96.57 (最大值)。

11.2 5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺



¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H),

8.13-8.10 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 6.55 (br s, 2H) ;

LCMS : 質量實驗值(M+, 230.0)

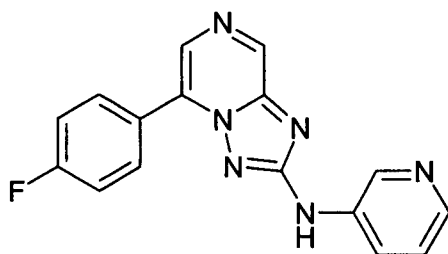
方法 : A-存於H₂O中之0.1% TFA , B-存於ACN中之0.1% TFA :

流速- 2.0 ml/min。

管柱 : XBridge C8 (50 × 4.6mm, 3.5 μm) , +ve模式

Rt (min) : 3.02面積% -97.52 (最大值), 97.50 (220 nm)。

11.3 [5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺
(「A27」)



產率 : 0.015 g, 11.90 % ; 顏色 : 米色固體

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30-8.13 (m, 4H), 7.49 (t, J = 8.84 Hz, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H) ;

LCMS : 質量實驗值(M+, 307.3)

方法 : A-存於H₂O中之0.1% TFA , B-存於ACN中之0.1% TFA :

流速- 2.0 ml/min。

管柱 : XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm) , +ve模式

Rt (min) : 3.67面積% -92.99 (最大值), 93.45 (254 nm)。

HPLC

方法 : A- A-存於H₂O中之0.1% TFA , B- 存於ACN中之% TFA :

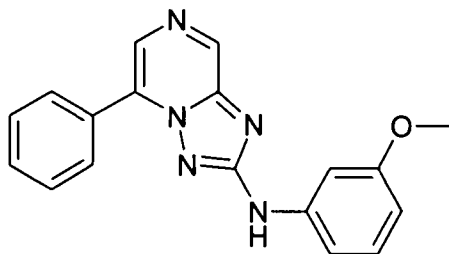
流速- 2.0 ml/min。

管柱 : X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min) : 2.58面積% -95.92 (最大值), 94.84 (254 nm)。

以下化合物係類似地製備

(3-甲氧基-苯基)-(5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺
(「A28」)



產率：0.061 g, 40.99 %；顏色：淺黃色固體；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.4；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 10.01 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.51 (t, J = 1.20 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.50-6.48 (m, 1H), 3.72 (s, 3H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 318.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：4.46面積% 99.03 (最大值), 99.01 (254 nm)；

HPLC

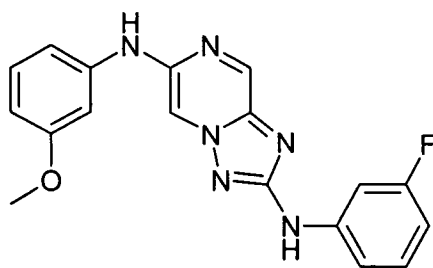
方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

R_t (min)：4.37面積% 96.18 (最大值), 97.66 (254 nm)。

實例12

N2-(3-氟-苯基)-N6-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,6-二胺



向(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(3-氟-苯基)-胺(0.1 g, 0.31 mmol)存於無水1,4-二噁烷(4 ml)中之溶液中添加間-茴香胺(0.034 g, 0.28 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕啉(0.018 g, 0.032 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (0.14 g, 0.015 mmol)、碳酸銨(0.15 g, 0.46 mmol)，簡單脫氣，超音波處理5分鐘並於120℃下在密封管中加熱12小時。使反應混合物通過矽藻土並用存於二氯甲烷(20 ml)中之30%甲醇洗滌，濃縮濾液並藉由管柱層析使用矽膠(230-400)網目純化，以得到米色固體狀產物(0.144 g, 43.8%)；

TLC：石油醚/乙酸乙酯(5/5) R_f - 0.2。

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 10.05 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.86 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.36 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 2.32, 7.24 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.16, 8.26 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.12 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 2.24 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.96, 7.80 Hz, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.47 (dd, J = 2.40, 8.12 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 351.0)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：4.67面積% 99.40 (最大值), 98.45 (254 nm)。

HPLC

方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：

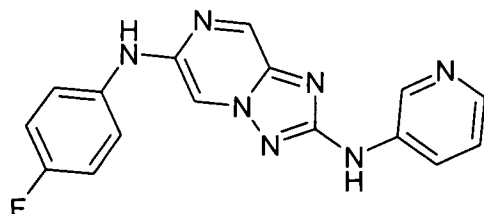
流速- 2.0 ml/min。

管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：4.67面積% 99.57 (最大值), 99.09 (254 nm)。

以下化合物係類似地製備

N6-(4-氟-苯基)-N2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,6-二胺
(「A29」)



產率：0.014 g, 3.23 %；顏色：淺褐色固體；

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 10.00 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.92 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.52 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.12 (t, J = 6.68 Hz, 2H)；

LCMS：質量實驗值(M⁺, 322.0)

方法：A-存於H₂O中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：

流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：2.81面積% 95.12 (最大值), 95.94 (254 nm)；

HPLC

方法：A- A-存於H₂O中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：

流速- 2.0 ml/min。

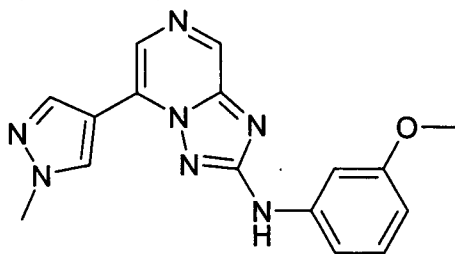
管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：2.87面積% 96.95 (最大值), 95.08 (254 nm)。

以下化合物係類似於實例10a製備

(3-甲氧基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]

吡啶-2-基]-胺(「A30」)



產率：0.0071 g, 29.72 %；顏色：淺褐色固體；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.4；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.99 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.55-6.52 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 323.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：3.33面積% -94.37 (最大值), 94.62 (254 nm)。

HPLC

方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：
流速- 2.0 ml/min。

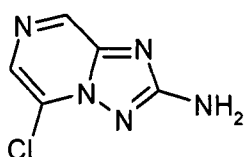
管柱：X Bridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

R_t (min)：3.34面積% -96.30 (最大值), 96.75 (254 nm)。

實例13

(4-嗎啉-4-基-苯基)-[5-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A31」)之合成

13.1 5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺



向2-胺基-6-氯吡啶(15.0 g, 115.8 mmol)存於無水四氫呋喃(150 ml)中之溶液中添加異硫氰酸乙氧基羰基酯(16.7g, 127.4 mmol)並加熱至50°C並保持12小時。濃縮反應混合物並將其懸浮於乙醇/甲醇(1:1, 300 ml)中，添加脛胺鹽酸鹽(40.09 g, 576.9 mmol)及二異丙基乙基胺(44.73 g, 346.1 mmol)並加熱至80°C並保持3小時。濃縮反應混合物並將粗物質溶解於水中並過濾，用水、冷乙腈、二乙基醚洗滌，以得到淺黃色固體狀產物(14.0 g, 71.42 %)；TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.2。

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] [ppm] 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.75 (br s, 2H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 170.0)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 1.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：2.01面積% -99.66 (最大值), 99.51 (220 nm)；

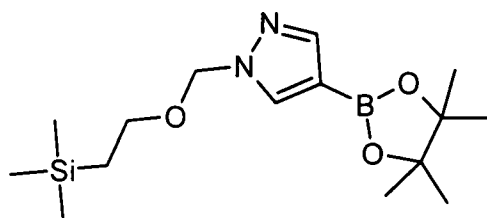
HPLC

方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：流速- 1.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：2.02面積% - 99.23 (最大值), 99.05 (220 nm)。

13.2 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶

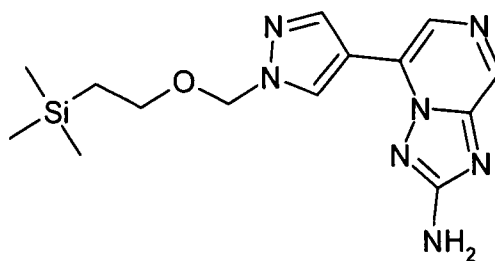


向1H-吡啶-4-酮酸頻哪醇酯(0.5 g, 2.57 mmol)存於四氫呋喃/乙腈(3:2, 20 ml)中之溶液中添加2-(氯甲氧基乙基)三甲基矽烷(0.51 g, 3.09 mmol)及碳酸銨(1.67 g, 5.15 mmol)並於室溫下攪拌2小時。經由矽藻土過濾反應混合物，並濃縮，將粗物質溶解於乙酸乙酯(30 ml)中，用水、鹽水溶液洗滌，經無水MgSO₄乾燥並濃縮，以得到褐色油狀產物(0.55 g, 65.94 %)；

TLC：石油醚/乙酸乙酯(8/2) R_f - 0.5；

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8.08 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 1.24 (s, 12H), 0.81-0.85 (m, 2H), -0.049(s, 9H)；

13.3 5-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺



向5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(0.3 g, 1.77 mmol)存於1,2-二甲氧基乙烷/水(9:1, 10 ml)中之溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶(0.86 g, 2.66 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (0.061 g, 0.05 mmol)及碳酸氫鈉(0.44 g, 5.32 mmol)，簡單脫氣並於120℃下微波輻照45分鐘。使反應混合物通過矽藻土，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗滌，濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到米色固體狀產物(0.09 g, 96.77 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.2；

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H),

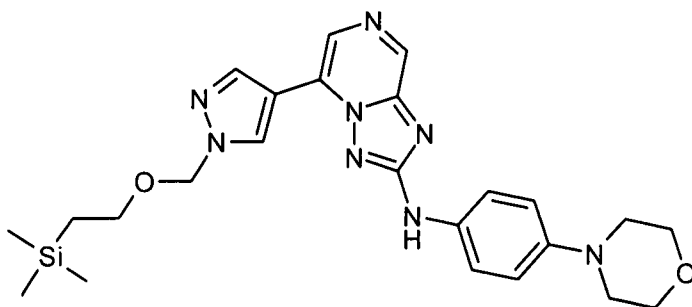
8.56 (s, 1H), 8.55(s, 1H), 6.55 (br s, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.58 (t, J = 8.12 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 8.00 Hz, 2H), -0.051(s, 9H); LCMS: 質量實驗值 (M+, 332.3);

方法: A-存於H₂O中之0.1% TFA, B-存於ACN中之0.1% TFA: 流速- 2.0 ml/min。

管柱: XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

Rt (min): 3.92面積% -74.45 (最大值)。

13.4 (4-嗎啉-4-基-苯基)-{5-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-胺



向5-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(0.09 g, 0.27 mmol)存於無水第三丁醇(5 ml)中之溶液中添加4-(4-氯苯基)-嗎啉(0.08 g, 0.40 mmol)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(0.01 g, 0.03 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (0.01 g, 0.01 mmol)及六甲基二矽基醯胺鈉(1M/THF) (0.4 ml), 簡單脫氣並於150°C下微波輻照45分鐘。經由矽藻土過濾反應混合物, 用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗滌, 濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化, 以得到黃色固體狀產物(0.05 g, 37.59%);

TLC: 氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3;

¹H NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: δ [ppm] 9.73 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.04 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 167.84 Hz, 2H), 5.59-5.58 (m, 2H), 3.74 (t, J = 4.92 Hz, 4H),

3.62 (t, $J = 8.12$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 4.80$ Hz, 4H), 0.86 (t, $J = 7.84$ Hz, 2H), -0.054 (s, 9H) ;

LCMS : 質量實驗值(M^+ , 493.3) ;

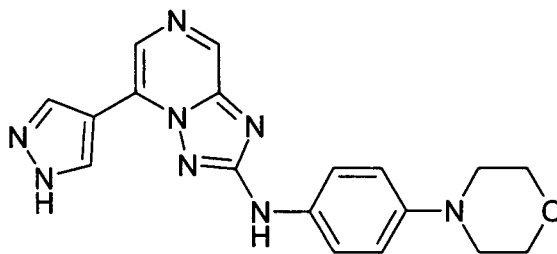
方法 : A-存於 H_2O 中之0.1% TFA , B-存於ACN中之0.1% TFA :

流速 - 2.0 ml/min .

管柱 : XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μ m) , +ve模式

Rt (min) : 3.98面積% -87.00 (最大值), 89.03 (254 nm) .

13.5 (4-嗎啉-4-基-苯基)-[5-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(「A31」)



向(4-嗎啉-4-基-苯基)-{5-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-胺(0.05 g, 0.1 mmol)存於無水甲醇(3 ml)中之溶液中添加存於甲醇(5 ml)中之HCl並攪拌12小時。濃縮反應混合物並將粗物質溶解於水(15 ml)中，用 Na_2CO_3 中和並調節至約8之pH，用二氯甲烷萃取，經無水 $MgSO_4$ 乾燥，濃縮並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到黃色固體狀產物(0.004 g, 16.66%) ;

1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 13.54 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 9.04$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 9.08$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 4.88$ Hz, 4H), 3.04 (t, $J = 4.76$ Hz, 4H) ;

LCMS : 質量實驗值(M^+ , 363.3) ;

方法 : A-存於 H_2O 中之0.1% TFA , B-存於ACN中之0.1% TFA :

流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：1.99面積% -97.48 (最大值), 97.97 (254 nm)；

HPLC

方法：A- 存於H₂O中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：

流速- 2.0 ml/min。

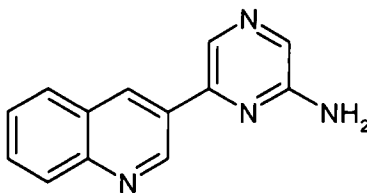
管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min)：2.04面積% - 98.46 (最大值), 98.52 (254 nm)。

實例14

(4-嗎啉-4-基-苯基)-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-
胺(「A32」)之合成

14.1 6-喹啉-3-基-吡啶-2-基胺



向2-胺基-6-氯-吡啶(0.3 g, 2.31 mmol)存於甲苯 / 乙醇(9:1, 10 ml)中之溶液中添加喹啉-3-醯酸頻哪醇酯(0.65 g, 2.54 mmol)、四(三苯基磷)鈰(0) (0.08 g, 0.069 mmol)及碳酸銨(1.5 g, 4.60 mmol)，簡單脫氣並於130°C下微波輻照1小時。使反應混合物通過矽藻土，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗滌，濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到黃色固體狀產物(0.25 g, 49.61 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.4；

LCMS：質量實驗值(M⁺, 223.0)

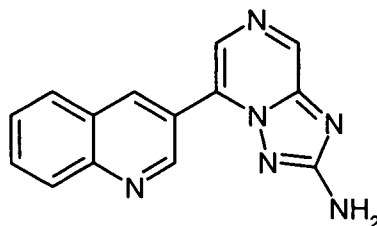
方法：A-存於H₂O中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：

流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min) : 1.67面積% -99.35 (最大值)。

14.2 5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺



向6-喹啉-3-基-吡啶-2-基胺(0.25 g, 1.14 mmol)存於無水四氫呋喃(30 ml)中之溶液中添加異硫氰酸乙氧基羰基酯(0.16 g, 1.26 mmol)並加熱至50℃並保持12小時。濃縮反應混合物並將其懸浮於乙醇/甲醇(1:1, 50 ml)中，添加脛胺鹽酸鹽(0.49 g, 7.08 mmol)及二異丙基乙基胺(0.54 g, 4.24 mmol)並加熱至80℃並保持6小時。濃縮反應混合物並將粗物質溶解於水中並過濾，用水、冷乙腈及二乙基醚洗滌，以得到淺黃色固體狀產物(0.05 g, 8%)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.2；

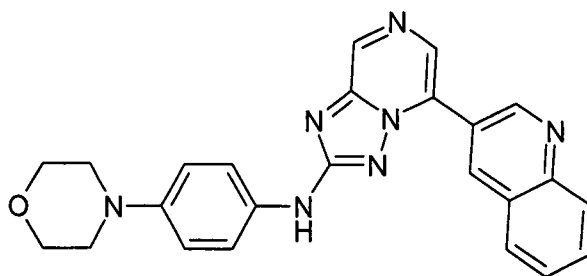
LCMS：質量實驗值(M^+ , 263.0)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μ m)，+ve模式

Rt (min) : 1.76面積% -95.72 (最大值), 90.35 (254 nm)。

14.3 (4-嗎啉-4-基-苯基)-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺(「A32」)



向5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(0.04 g, 0.15 mmol)存於無水第三丁醇(5 ml)中之溶液中添加4-(4-氯苯基)-嗎啉

(0.045 g, 0.22 mmol)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)聯苯 (0.006 g, 0.015 mmol)、叁(二亞苺基丙酮)二鈹(0) (0.006 g, 0.006 mmol)及六甲基二矽基醯胺鈉(1M/THF) (0.23 ml)，簡單脫氣並於 150°C 下微波輻照1小時。經由矽藻土過濾反應混合物，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗滌，濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到黃色固體狀產物(0.017 g, 21.6 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.77 (s, 1H), 9.57 (d, J = 2.24 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13-8.16 (m, 2H), 7.91 (dt, J = 1.48, 6.94 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 1.04, 7.02 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.04 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.92 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 4.08 Hz, 4H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 424.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：2.49面積% -98.12 (最大值), 97.50 (254 nm)；

HPLC

方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：流速- 2.0 ml/min。

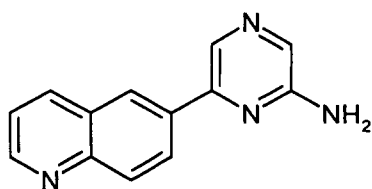
管柱：XBridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm)

R_t (min)：2.50面積% - 97.91 (最大值), 97.47 (254 nm)。

實例15

(4-嗎啉-4-基-苯基)-(5-喹啉-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺(「A33」)之合成

15.1 6-喹啉-6-基-吡啶-2-基胺



向2-氨基-6-氨基吡啶(0.25 g, 3.86 mmol)存於甲苯 / 乙醇(9:1, 10 ml)中之溶液中添加6-喹啉酮酸頻哪醇酯(1.08 g, 4.24 mmol)、四(三苯基磷)鈹(0) (0.13 g, 0.11 mmol)及碳酸銨(2.5 g, 7.7 mmol)，簡單脫氣並於130℃下微波輻照1小時。使反應混合物通過矽藻土，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗滌，濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到黃色固體狀產物(0.51 g, 59.44 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.2；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.92 (dd, J = 1.68, 4.20 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 8.43-8.46 (m, 2H), 8.38 (dd, J = 2.00, 8.86 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 6.62 (br s, 2H)；

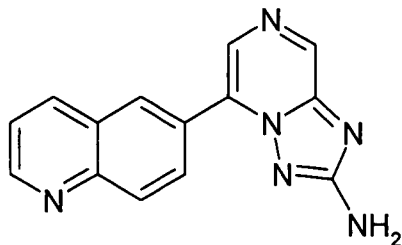
LCMS：質量實驗值(M^+ , 223.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：1.41面積% -95.35 (最大值), 95.76 (254 nm)。

15.2 5-喹啉-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺



向6-喹啉-6-基-1,2-二氫-吡啶-2-基胺(0.51 g, 2.29 mmol)存於無水四氫呋喃(20 ml)中之溶液中添加異硫氰酸乙氧基羰基酯(0.33 g, 2.52 mmol)並加熱至50℃並保持12小時。濃縮反應混合物並將其懸浮於乙

醇/甲醇(1:1, 50 ml)中，添加羥胺鹽酸鹽(0.79 g, 11.46 mmol)及二異丙基乙基胺(0.88 g, 6.87 mmol)並加熱至80℃並保持12小時。濃縮反應混合物並將粗物質溶解於水中並過濾，用水、冷乙腈及二乙基醚洗滌，以得到淺黃色固體狀產物(0.45 g, 74.98 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.00 (dd, J = 1.60, 4.18 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 2.00, 8.86 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 6.59 (br s, 2H)；

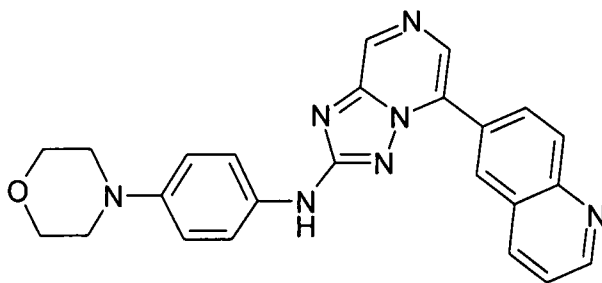
LCMS：質量實驗值(M^+ , 263.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：1.29面積% -89.08 (最大值), 90.99 (254 nm)。

15.3 (4-嗎啉-4-基-苯基)-(5-喹啉-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺(「A33」)



向5-喹啉-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(0.09 g, 0.34 mmol)存於無水第三丁醇(5 ml)中之溶液中添加4-(4-氯苯基)-嗎啉(0.101 g, 0.51 mmol)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(0.013 g, 0.03 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (0.013 g, 0.01 mmol)及六甲基二矽基醯胺鈉(1M/THF) (0.51 ml)，簡單脫氣並於150℃下微波輻照30分鐘。經由矽藻土過濾反應混合物，用二氯甲烷/甲醇(1:1,

10 ml)洗滌，濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到橙色固體狀產物(0.024 g, 16.62 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.76 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.03 (dd, J = 1.76, 4.22 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.46-8.53 (m, 3H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 2.12, 8.02 Hz, 2H), 6.90-6.92 (m, 2H), 3.72 (t, J = 4.92 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 4.84 Hz, 4H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 424.0)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：2.00面積% -98.18 (最大值), 98.12 (254 nm)。

HPLC

方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：流速- 2.0 ml/min。

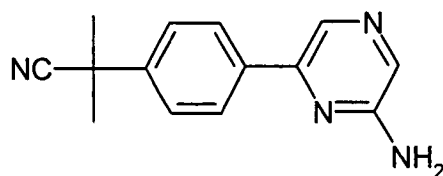
管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

R_t (min)：1.99面積% - 99.54 (最大值), 99.53 (254 nm)。

實例16

2-甲基-2-{4-[2-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-苯基}-丙腈(「A34」)之合成

16.1 2-[4-(6-胺基-吡啶-2-基)-苯基]-2-甲基-丙腈



向2-胺基-6-氯-吡啶(0.5 g, 3.86 mmol)存於甲苯 / 乙醇(9:1, 10

ml)中之溶液中添加4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基硼酸(0.8 g, 4.24 mmol)、四(三苯基磷)鈾(0) (0.13 g, 0.11 mmol)及碳酸鉀(2.5 g, 7.72 mmol)，簡單脫氣並於130°C下微波輻照1小時。使反應混合物通過矽藻土，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗滌，濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到黃色固體狀產物(0.63 g, 69.28 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.2；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.29 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 1.92, 6.68 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 1.88, 6.68 Hz, 2H), 6.54 (br s, 2H), 1.70 (s, 6H)；

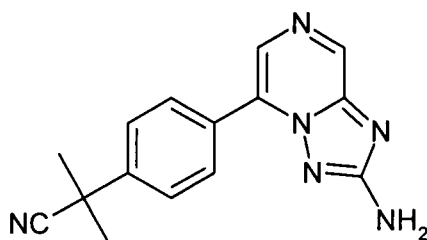
LCMS：質量實驗值(M^+ , 239.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：3.06面積% -93.86 (最大值), 99.39 (254 nm)。

16.2 2-[4-(2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-5-基)-苯基]-2-甲基-丙腈



向2-[4-(6-胺基-吡啉-2-基)-苯基]-2-甲基-丙腈(0.63 g, 2.67 mmol)存於無水四氫呋喃(20 ml)中之溶液中添加異硫氰酸乙氧基羰基酯(0.38 g, 2.93 mmol)並加熱至50°C並保持12小時。濃縮反應混合物並將其懸浮於乙醇/甲醇(1:1, 50 ml)中，添加脘胺鹽酸鹽(1.5 g, 21.68 mmol)及二異丙基乙基胺(1.67 g, 12.97 mmol)並加熱至80°C並保持3小

時。濃縮反應混合物並將粗物質溶解於水中並過濾，用水、冷乙腈及二乙基醚洗滌，以得到淺黃色固體狀產物(0.15 g, 20.21%)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 1.96, 6.62 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 1.92, 6.66 Hz, 2H), 6.53 (br s, 2H), 1.75 (s, 6H)；

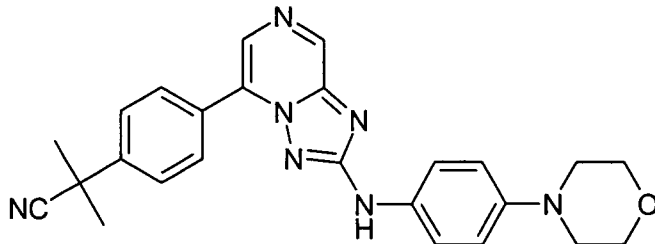
LCMS：質量實驗值(M^+ , 279.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min)：3.06面積% -96.70 (最大值), 95.39 (254 nm)。

16.3 2-甲基-2-{4-[2-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-5-基]-苯基}-丙腈(「A34」)



向2-[4-(2-胺基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-5-基)-苯基]-2-甲基-丙腈(0.1 g, 0.36 mmol)存於無水第三丁醇(5 ml)中之溶液中添加4-(4-氯苯基)-嗎啉(0.106 g, 0.54 mmol)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(0.014 g, 0.03 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.014 g, 0.01 mmol)及六甲基二矽基醯胺鈉(1M/THF) (0.54 ml)，簡單脫氣並於150°C下微波輻照30分鐘。經由矽藻土過濾反應混合物，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗滌，濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到黃色固體狀產物(0.04 g, 25.39 %)；TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.73 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.96, 6.70$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 1.92, 6.66$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 2.08, 7.02$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.12$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 4.92$ Hz, 4H), 3.01 (t, $J = 4.84$ Hz, 4H), 1.77 (s, 6H);

LCMS: 質量實驗值(M^+ , 440.3)

方法: A-存於 H_2O 中之0.1% TFA, B-存於ACN中之0.1% TFA:
流速- 2.0 ml/min。

管柱: XBridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm), +ve模式

Rt (min): 3.34面積% -98.72 (最大值), 99.21 (254 nm);

HPLC

方法: A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA, B- 存於ACN中之% TFA:
流速- 2.0 ml/min。

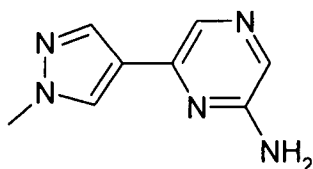
管柱: XBridge C8 (50 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min): 3.32面積% - 99.05 (最大值), 99.61 (254 nm)。

實例17

[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺(「A35」)之合成

17.1 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基胺



向2-胺基-6-氯-吡啶(0.5 g, 3.86 mmol)存於甲苯 / 乙醇(9:1, 10 ml)中之溶液中添加1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸頻哪醇酯(0.8 g, 4.24 mmol)、四(三苯基磷)鈹(0) (0.13 g, 0.11 mmol)及碳酸銨(2.5 g, 7.72 mmol), 簡單脫氣並於130 $^{\circ}\text{C}$ 下微波輻照1小時。使反應混合物通過矽藻土, 用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗滌, 濃縮濾液並藉由二氧化矽

管柱使用(230-400)網目純化，以得到黃色固體狀產物(0.51 g, 75.44 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.32 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H)；

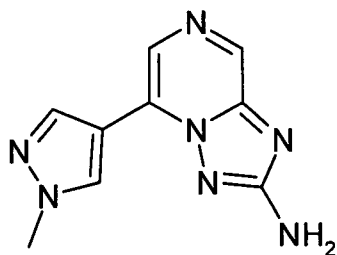
LCMS：質量實驗值(M^+ , 176.0)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 0.6 mL/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：1.09面積% -96.86 (最大值)。

17.2 5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

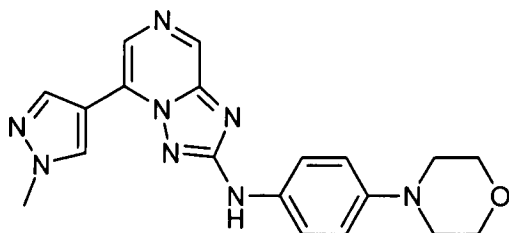


向6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶-2-基胺(0.51 g, 2.94 mmol)存於無水四氫呋喃(30 ml)中之溶液中添加異硫氰酸乙氧基羰基酯(0.42 g, 3.23 mmol)並加熱至50°C並保持12小時。濃縮反應混合物並將其懸浮於乙醇/甲醇(1:1, 50 ml)中，添加羥胺鹽酸鹽(1.02 g, 14.72 mmol)及二異丙基乙基胺(1.1 g, 8.83 mmol)並加熱至80°C並保持3小時。濃縮反應混合物並將粗物質溶解於水中並過濾，用水、冷乙腈及二乙基醚洗滌，以得到淺黃色固體狀產物(0.05 g, 8 %)；TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.2；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)；

17.3 [5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-

(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺(「A35」)



向5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(0.05 g, 0.23 mmol)存於無水第三丁醇(5 ml)中之溶液中添加4-(4-氯苯基)-嗎啉(0.068 g, 0.34 mmol)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(0.009 g, 0.023 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (0.009 g, 0.01 mmol)及六甲基二矽基醯胺鈉(1M/THF) (0.35 ml)，簡單脫氣並於150℃下微波輻照1小時。經由矽藻土過濾反應混合物，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗滌，濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到黃色固體狀產物(0.012 g, 13.8 %)；TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.70 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 2.04, 7.02 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (t, J = 4.88 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 4.80 Hz, 4H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 377.3)

方法：A-10 mM NH_4HCO_3 ，B- ACN：流速- 1.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：4.13面積% -96.16 (最大值), 97.66 (254 nm)；

HPLC

方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：流速- 2.0 ml/min。

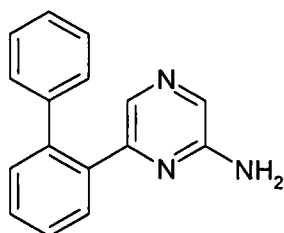
管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

Rt (min) : 2.19面積% - 97.26 (最大值), 96.49 (254 nm)。

實例18

(5-聯苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺(「A36」)之合成

18.1 6-聯苯-2-基-吡啉-2-基胺



向2-胺基-6-氯-吡啉(0.25 g, 1.93 mmol)存於甲苯 / 乙醇(9:1, 10 ml)中之溶液中添加2-聯苯酮酸(0.42 g, 2.13 mmol)、四(三苯基磷)鉀(0) (0.067 g, 0.05 mmol)及碳酸鉀(1.25 g, 3.87 mmol)，簡單脫氣並於130℃下微波輻照1小時。使反應混合物通過矽藻土，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗滌，濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到黃色固體狀產物(0.3 g, 63.02 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3。

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 7.68 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 3H), 6.42 (br s, 2H)；

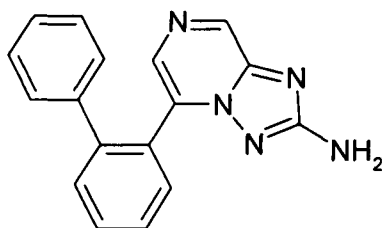
LCMS：質量實驗值(M^+ , 248.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 0.6 mL/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

Rt (min) : 3.54面積% -98.72 (最大值)。

18.2 5-聯苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基胺



向6-聯苯-2-基-吡啶-2-基胺(0.3 g, 1.21 mmol)存於無水四氫呋喃(30 ml)中之溶液中添加異硫氰酸乙氧基羰基酯(0.17 g, 1.33 mmol)並加熱至50°C並保持12小時。濃縮反應混合物並將其懸浮於乙醇/甲醇(1:1, 50 ml)中，添加脘胺鹽酸鹽(0.54 g, 7.94 mmol)及二異丙基乙基胺(0.61 g, 4.74 mmol)並加熱至80°C並保持3小時。濃縮反應混合物並將粗物質溶解於水中並過濾，用水、冷乙腈及二乙基醚洗滌，以得到淺黃色固體狀產物(0.3 g, 63.02 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 8.70 (s, 1H), 7.62-7.67 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 2.88, 6.30 Hz, 3H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.42 (br s, 2H)；

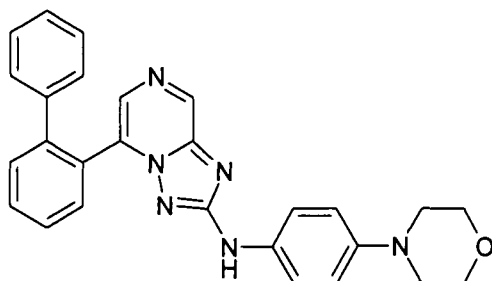
LCMS：質量實驗值(M^+ , 288.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：3.55面積% -78.24 (最大值)。

18.3 (5-聯苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺(「A36」)



向 5-聯苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(0.046 g, 0.16 mmol)存於無水第三丁醇(5 ml)中之溶液中添加 4-(4-氯苯基)-嗎啉(0.047 g, 0.24 mmol)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(0.006 g, 0.016 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (0.006 g, 0.006 mmol)及六甲基二矽基醯胺鈉(1M/THF) (0.25 ml)，簡單脫氣並於 150°C 下微波輻照 1 小時。經由矽藻土過濾反應混合物，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 ml)洗滌，濃縮濾液並藉由二氧化矽管柱使用(230-400)網目純化，以得到黃色固體狀產物(0.009 g, 11.76 %)；

TLC：氯仿/甲醇(9.5/0.5) R_f - 0.3；

^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.58 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.42 (d, J = 9.04 Hz, 2H), 7.12-7.17 (m, 5H), 6.88 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.96 Hz, 4H), 3.00 (t, J = 4.84 Hz, 4H)；

LCMS：質量實驗值(M^+ , 449.3)

方法：A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B-存於ACN中之0.1% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)，+ve模式

R_t (min)：3.64面積% -94.69 (最大值), 96.26 (254 nm)。

HPLC

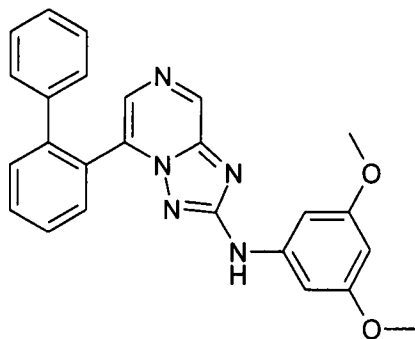
方法：A- A-存於 H_2O 中之0.1% TFA，B- 存於ACN中之% TFA：流速- 2.0 ml/min。

管柱：XBridge C8 (50 × 4.6 mm, 3.5 μm)

R_t (min)：3.74面積% - 96.04 (最大值), 97.10 (254 nm)。

以下化合物係類似地製備

(5-聯苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(3,5-二甲氧基-苯基)-胺(「A37」)

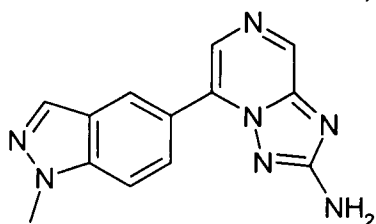


^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 : δ [ppm] 9.85 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 5H), 6.85 (d, $J = 2.16$ Hz, 2H), 6.06 (t, $J = 2.08$ Hz, 1H), 3.65 (s, 6H)。

實例19

5-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮(「A38」)之合成

19.1 5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

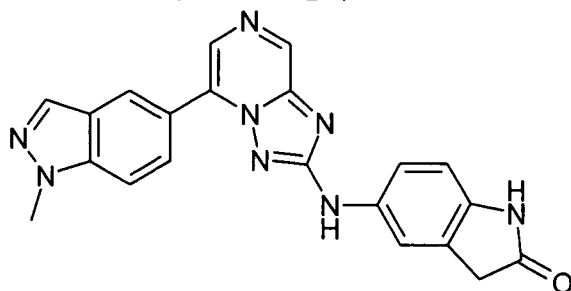


向5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(2.0 g, 11.8 mmol)存於1,4-二噁烷/水(9:1, 50 mL)中之溶液中添加1-甲基-1H-吡唑-5基-酮酸(3.1 g, 17.7 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.4 g, 0.7 mmol)、乙酸鈣(0.08 g, 0.35 mmol)及碳酸鉀(4.9 g, 35.4 mmol)並在壓力管中於110°C下加熱10 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物通過矽藻土，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 75 mL)洗滌，濃縮濾液以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，MEOH/DCM梯度溶析)純化粗產物；產率：42 % (1.3 g，黃色固體)；

LCMS：(方法A) 266.2 (M+H), RT.2.2 min, 80.3 % (最大值), 92.7 % (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 6.53 (br s, 2H), 4.11 (s, 3H)。

19.2 5-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮(「A38」)



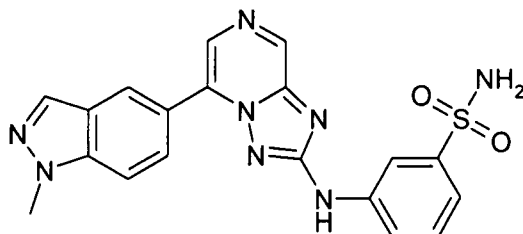
向5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(250 mg, 0.94 mmol)存於無水第三丁醇(8 mL)中之溶液中添加5-溴-2-羥吡啶(298 mg, 1.41 mmol)、2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-異丙基-1,1'-聯苯(50 mg, 0.09 mmol)、叁(二亞苺基丙酮)二鈹(0) (35 mg, 0.037 mmol)及六甲基二矽基醯胺鈉(1M / THF) (3 mL)，簡單脫氣並於150°C下微波輻照4 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，經由矽藻土過濾反應混合物，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 mL)洗滌，濃縮濾液並藉由急驟管柱層析(矽膠，MEOH/DCM梯度溶析)純化；產率：3 % (13 mg，黃色 固體)；LCMS：(方法A) 397.2 (M+H), RT.2.9 min, 92.1 % (最大值), 92.7 % (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.8, 1.68$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 2.2, 8.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.48 (s, 2H)；

HPLC：(方法A) RT 3.1 min, 96.3 % (最大值), 94.9 % (254 nm)。

實例20

3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-
 苯磺醯胺(「A39」)之合成



向 5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(250 mg, 0.94 mmol)存於無水第三丁醇(8 mL)中之溶液中添加 3-氨基苯磺醯胺(271 mg, 1.41 mmol)、2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(37 mg, 0.09 mmol)、叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (36 mg, 0.039 mmol)及六甲基二矽基醯胺鈉(1M / THF) (3 mL)，簡單脫氣並於 150°C 下微波輻照 2 h。在反應完成(藉由 TLC 監測)後，經由矽藻土過濾反應混合物，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 mL)洗滌，濃縮濾液並藉由急驟管柱層析(矽膠，MEOH/DCM 梯度溶析)純化；產率：4 % (15 mg，米色固體)；LCMS：(方法 A) 421.0 (M+H), RT.3.1 min, 99.0 % (最大值), 99.0 % (254 nm)；

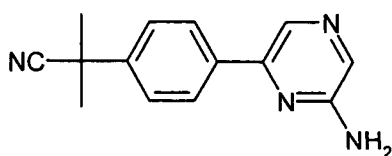
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.36 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.32 (br s, 2H), 4.13 (s, 3H)；

HPLC：(方法 A) RT 3.0 min, 98.5 % (最大值), 97.9 % (254 nm)。

實例 21

2-甲基-2-(4-{2-[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-苯基)-丙腈(「A40」)之合成

21.1 2-[4-(6-胺基-吡啶-2-基)-苯基]-2-甲基-丙腈

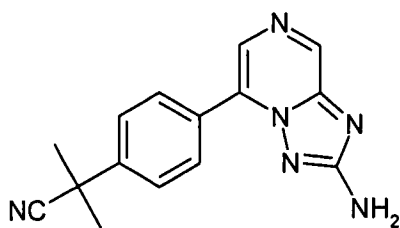


向2-氨基-6-氯-吡啶(0.5 g, 3.86 mmol)存於甲苯 / 乙醇(9:1, 10 mL)中之溶液中添加4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基硼酸(0.8 g, 4.24 mmol)、四(三苯基磷)鈰(0) (0.13 g, 0.11 mmol)及碳酸鉍(2.5 g, 7.72 mmol)，簡單脫氣並於130℃下微波輻照1h。在反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物通過矽藻土，用二氯甲烷/甲醇(1:1, 25 ml)洗滌，濃縮濾液以得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，PE/EA梯度溶析)純化粗產物；產率：69 % (0.63 g，黃色固體)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.29 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 6.54 (br s, 2H), 1.70 (s, 6H)；

LCMS：(方法A) 239.3 (M+H), RT.3.0 min, 93.8 % (最大值), 99.3 % (254 nm)。

21.2 2-[4-(2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-苯基]-2-甲基-丙腈



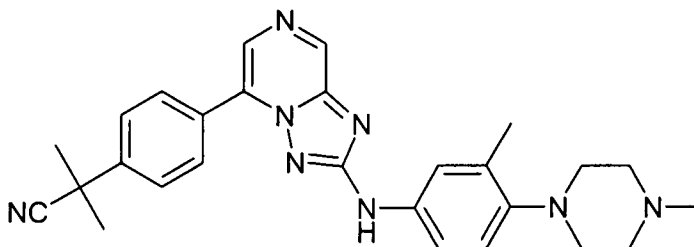
向2-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-苯基]-2-甲基-丙腈(0.63 g, 2.67 mmol)存於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加異硫氰酸乙氧基羰基酯(0.38 g, 2.93 mmol)並加熱至50℃並保持12 h。在反應完成(藉由TLC監測)後，濃縮反應混合物並將其懸浮於乙醇/甲醇(1:1, 50 mL)中，添加脛胺鹽酸鹽(1.5 g, 21.6 mmol)及二異丙基乙基胺(2.3 mL, 12.9 mmol)並加熱至80℃並保持3小時。在反應完成(藉由TLC監測)後，濃

縮反應混合物並將粗物質溶解於水中，研磨並過濾，用水(2 × 10 mL)、乙腈(1 × 10 mL)、二乙基醚(2 × 10 mL)洗滌，以得到產物；產率：20 % (0.15 g，黃色固體)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 2H), 6.53 (br s, 2H), 1.75 (s, 6H)；

LCMS：(方法A) 279.3 (M+H), RT.3.0 min, 96.7 % (最大值), 95.3 % (254 nm)。

21.3 2-甲基-2-(4-{2-[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-苯基)-丙腈(「A40」)



該化合物係類似於「A1」製備；產率：16 % (49 mg，淺黃色固體)；

LCMS：(方法A) 467.2 (M+H), RT.3.5 min, 97.6 % (最大值), 97.2 % (254 nm)；

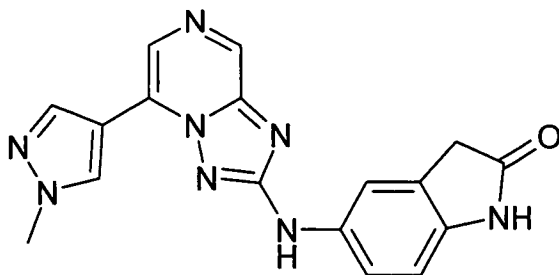
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 9.77 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.77-2.79 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.26-2.24 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)；

HPLC：(方法A) RT 3.4 min, 96.3 % (最大值), 96.0 % (254 nm)。

以下化合物係類似地製備

5-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-

1,3-二氫-吡啶-2-酮(「A41」)



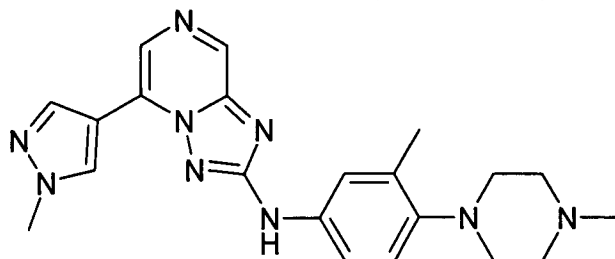
產率：21 % (67 mg，黃色固體)；

LCMS：(方法A) 347.2 (M+H), RT.2.3 min, 95.0 % (最大值), 96.8 % (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 10.24 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.52 (s, 2H)；

HPLC：(方法A) RT 2.3 min, 96.1 % (最大值), 96.3 % (254 nm)。

5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-(3-甲基-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(「A42」)

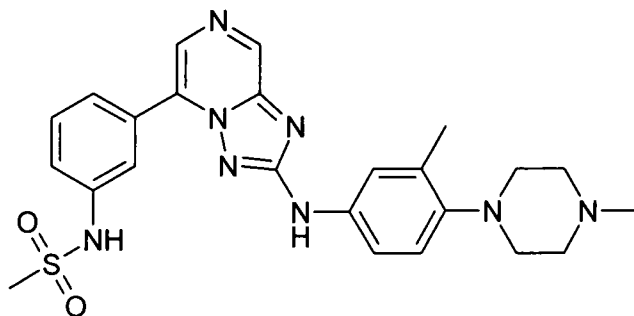


產率：22 % (83 mg，褐色固體)；LCMS：(方法A) 404.2 (M+H), RT.2.4 min, 96.1 % (最大值), 97.5 % (254 nm)；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 9.76 (s, 1H), 8.84-8.83 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.83-2.81 (m, 4H), 2.68-2.52 (m, 4H), 2.30-2.28 (m, 6H)；

HPLC：(方法A) RT 2.7 min, 99.0 % (最大值), 99.0 % (254 nm)。

N-(3-(2-((3-甲基-4-(4-甲基六氫吡嗪-1-基)苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)苯基)甲磺醯胺(「A43」)



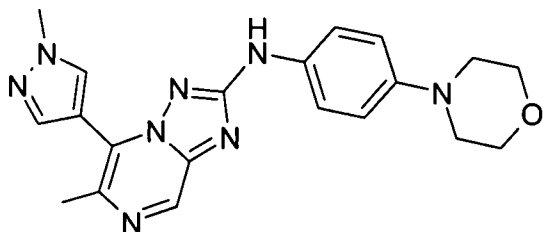
產率：22 % (71 mg，黃色固體)；LCMS：(方法A) 493.2 (M+H), RT.2.7 min, 96.6 % (最大值), 97.5 % (254 nm)；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] 10.04 (br s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.49-2.25 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)；

HPLC：(方法A) RT 2.8 min, 95.4 % (最大值), 97.0 % (254 nm)。

實例22

[6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺(「A44」)之合成



步驟1

於0°C下向存於DMSO及水中之2-胺基-6-氯吡嗪(1當量)中，分3份添加NIS (1.1當量)。將混合物在黑暗中攪拌72 h。將混合物倒入水中，用EtOAc萃取並蒸發。經由急驟管柱層析純化粗物質。

步驟2

在氮下將6-氯-5-碘-吡啶-2-基胺(1當量)溶解於二噁烷中。添加異硫氰酸乙氧基羰基酯(1.05當量)並將混合物於rt下攪拌18h並藉由HPLC MS監測。在真空中去除溶劑，將殘餘物用冷環己烷洗滌，從而產生固體狀之期望硫脲。

步驟3

將N-[(6-氯-5-碘-吡啶-2-基)硫代胺基甲醯基]胺基甲酸乙基酯(1當量)提供至羥基氯化銨(5當量)及N-乙基二異丙基胺(3當量)存於乙醇中之混合物中。將混合物於rt下攪拌2 h且隨後加熱至60°C並再保持3 h。濃縮反應物並藉由過濾收集固體。用冷水洗滌並在真空中於60°C下乾燥，從而產生固體狀5-氯-6-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺。

步驟4

將5-氯-6-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(1當量)、2,4,6-三甲基-三硼氧雜環己烷(0.8當量，存於THF中之溶液)、乙酸鈮(II) (0.03當量)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.1當量)及碳酸鉀溶解於乙腈與水之混合物中。使混合物脫氣並在微波輻照下加熱至150°C並保持1.5 h。在真空中去除溶劑並經由急驟管柱層析純化粗物質。

步驟5

將5-氯-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(1當量)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(1.5當量)、乙酸鈮(II) (0.03當量)、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.1當量)及碳酸鉀溶解於乙腈與水之混合物中。將懸浮液利用氮氣簡單脫氣並藉由微波輻照加熱至150°C並保持30分鐘。在完成後，濃縮混合物並經由急驟管柱層析進行純化。

步驟6

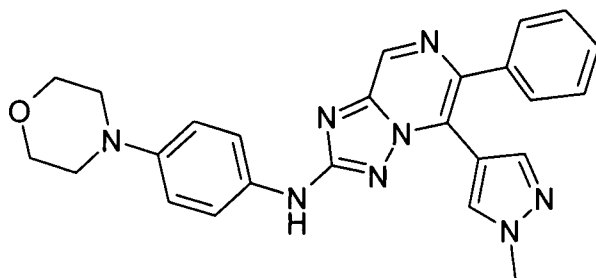
將6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基

胺(1當量)溶解於第三丁醇中並添加4-(4-氯-苯基)-嗎啉(1.1當量)。將混合物利用氮氣簡單脫氣，之後添加氮[2-(二環己基磷基)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺基乙基)苯基]Pd(II) (0.014當量)及LHMDS (2當量)。將混合物於110℃下攪拌2 h並藉由HPLC監測。在完成後，驟冷並濃縮反應物。經由製備型HPLC進行純化，從而產生固體狀標題化合物；HPLC-MS純度(方法A)：100%， R_t ：1.52 min，觀察之 $[M+H] = 391.2$ ；

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 9.57 - 9.52 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (s, 1H), 8.54 - 8.49 (s, 1H), 8.24 - 8.19 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.96 - 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.03 - 3.98 (s, 3H), 3.78 - 3.70 (m, 5H), 3.06 - 2.99 (m, 4H), 2.68 - 2.63 (s, 4H)。

以下化合物係類似地製備

[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺(「A45」)



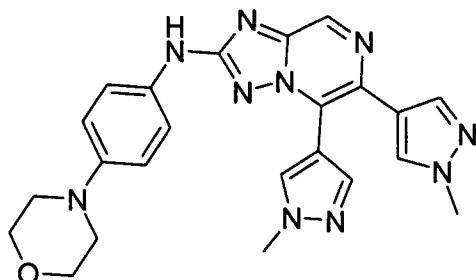
標題化合物係使用針對「A44」所述之方法但在步驟4中使用苯醯酸來合成；

HPLC-MS純度(方法A)：100%， R_t ：1.95 min，觀察之 $[M+H] = 493.2$ ；

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 9.69 - 9.64 (s, 1H), 8.98 - 8.93 (s, 1H), 8.21 - 8.16 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 6H), 7.30 - 7.25 (s, 1H), 6.99 - 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.91 - 6.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.99 - 5.94 (s, 2H), 3.91 - 3.86 (s, 3H), 3.78 -

3.71 (m, 4H), 3.07 - 3.00 (m, 4H)。

[5,6-雙-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺(「A46」)

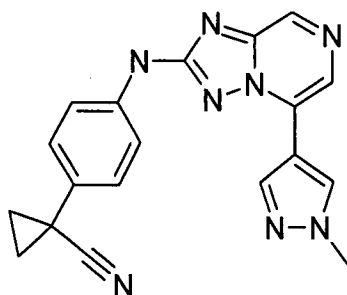


標題化合物係使用針對「A44」所述之方法在步驟4中使用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶作為偶合配偶體來合成；

HPLC-MS純度(方法A): 100%, Rt: 1.49 min, 觀察之[M+H] = 457.2；

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ [ppm] 9.63 - 9.59 (s, 1H), 8.97 - 8.93 (s, 1H), 8.22 - 8.18 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.31 (s, 1H), 6.95 - 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.96 (s, 3H), 3.86 - 3.82 (s, 3H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.05 - 2.99 (m, 4H)。

1-{4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-環丙烷甲腈(「A47」)

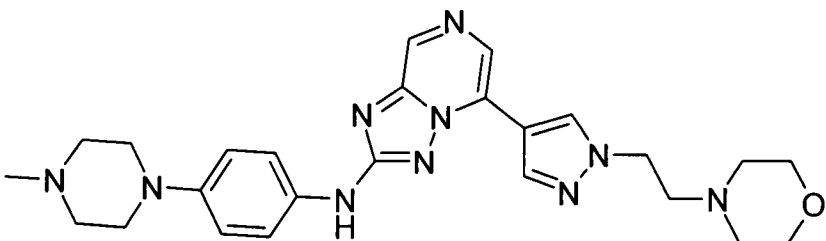
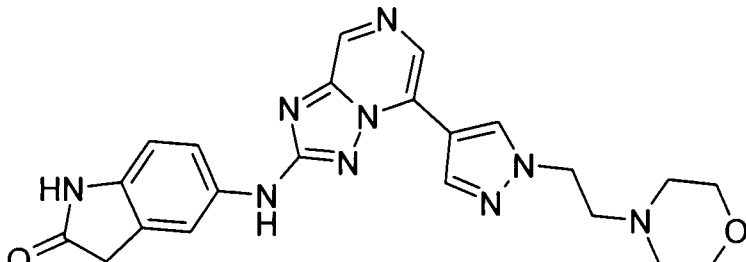


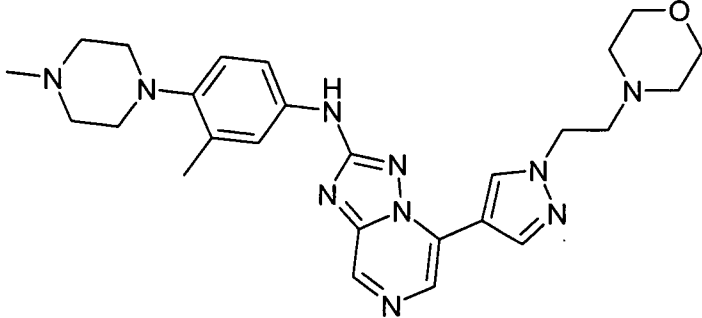
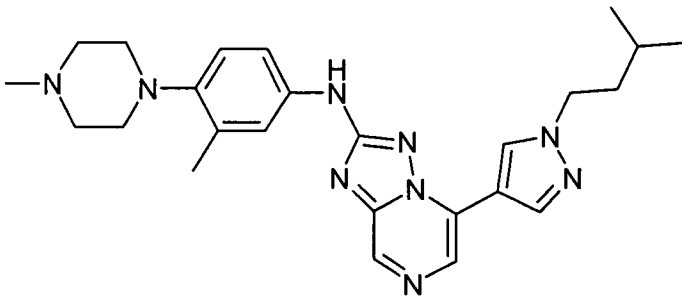
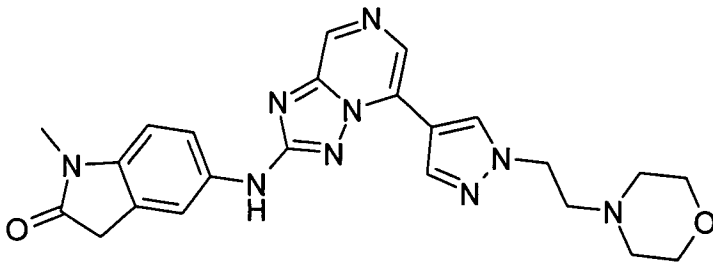
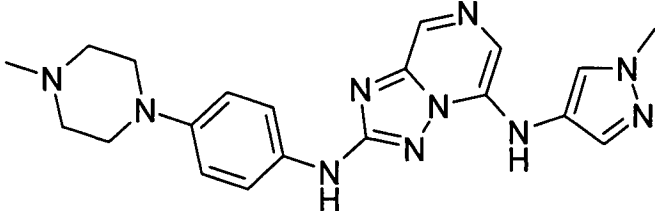
在Buchwald Hartwig條件下使用氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-異丙基-1,1'-聯苯]2-(2-胺基乙基)苯基Pd(II) (0.05當量)及LHMDS (2當量)作為觸媒及鹼使5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三

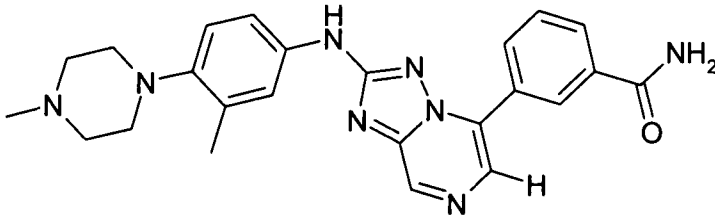
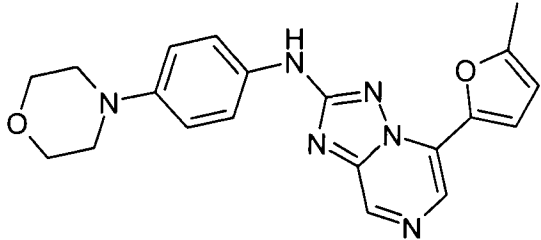
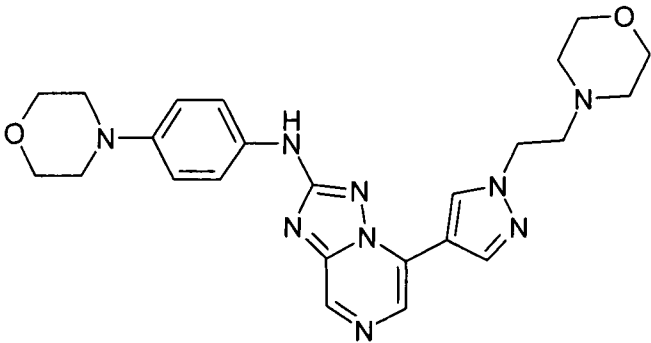
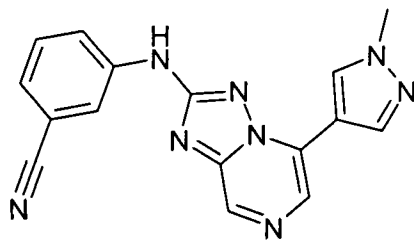
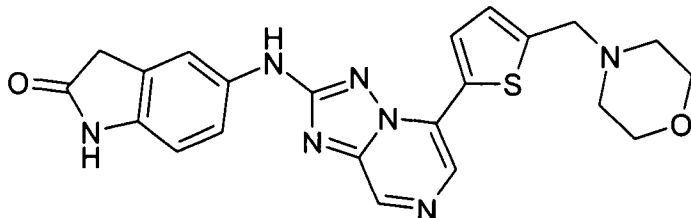
唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(1當量)與1-(4-氯苯基)-1-環丙烷甲腈(1.5當量)在第三丁醇中偶合。常見處理產生固體狀標題化合物；HPLC-MS純度(方法A)：100%， R_t ：1.90 min，觀察之 $[M+H] = 357.2$ ；

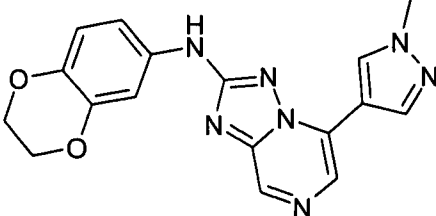
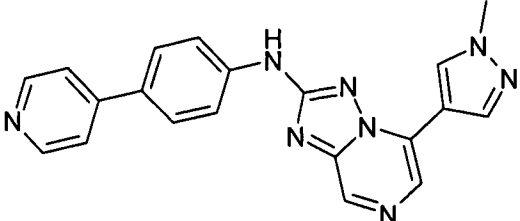
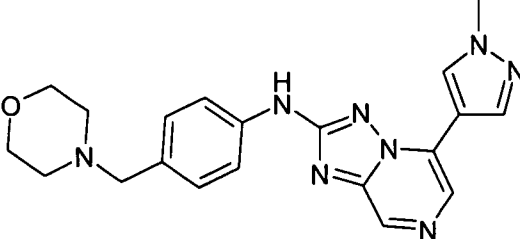
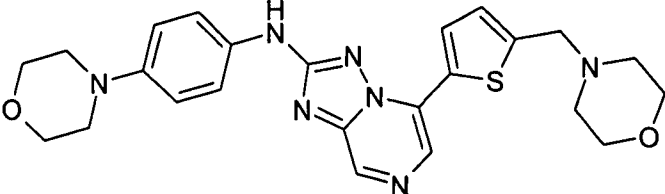
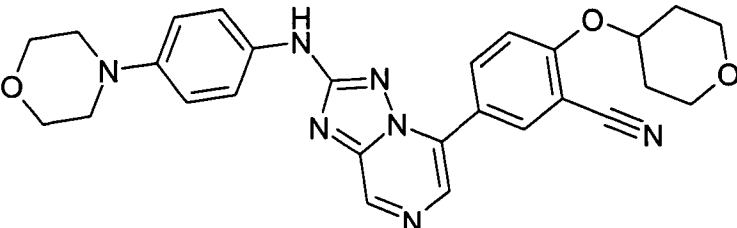
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ [ppm] 10.10 - 10.05 (s, 1H), 8.92 - 8.87 (s, 1H), 8.85 - 8.80 (s, 1H), 8.66 - 8.61 (s, 1H), 8.56 - 8.51 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.05 - 4.00 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 2H)。

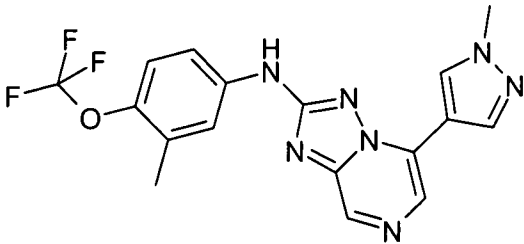
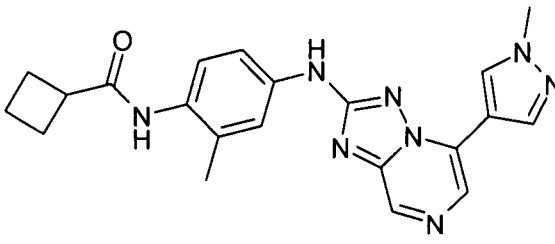
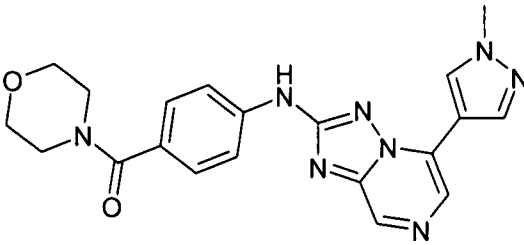
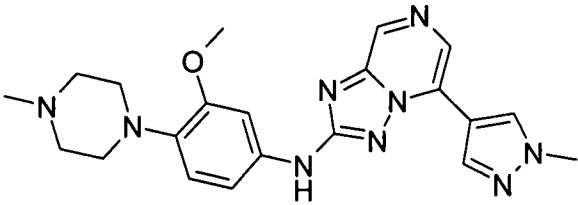
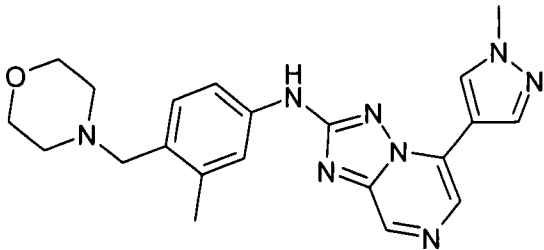
以下化合物係以類似方式製備

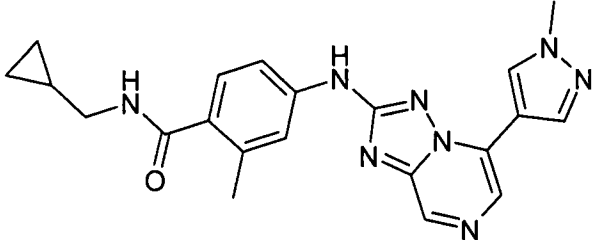
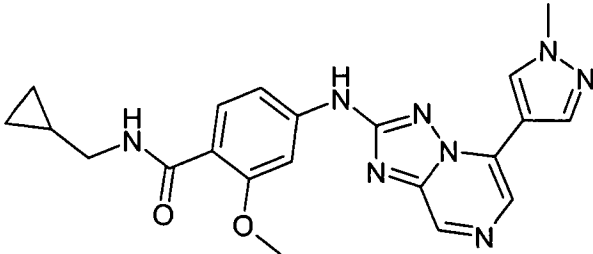
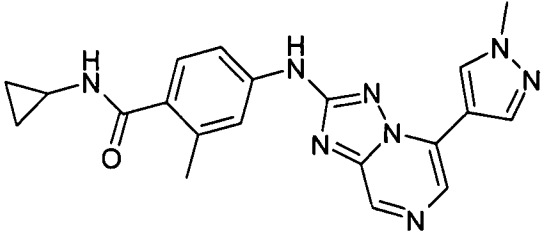
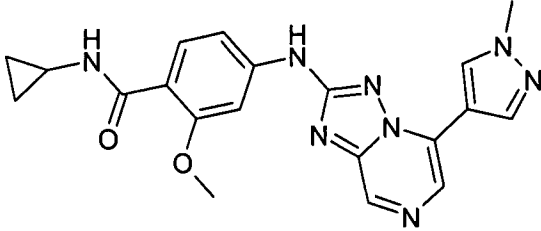
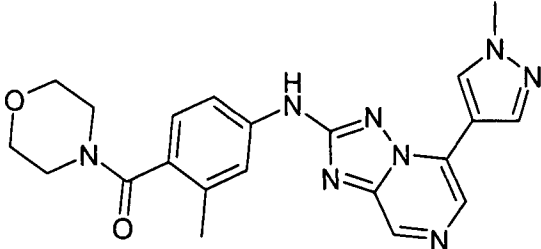
化合物 編號	名稱/結構
「A48」	[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-胺 
「A49」	5-{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基}-1,3-二氫-吲哚-2-酮 

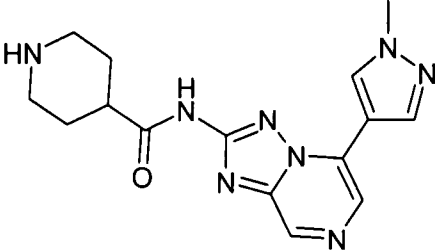
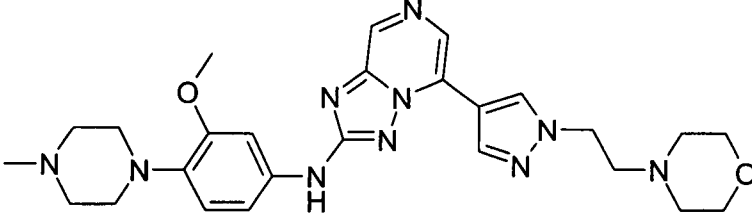
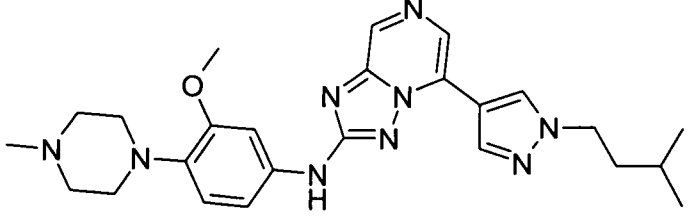
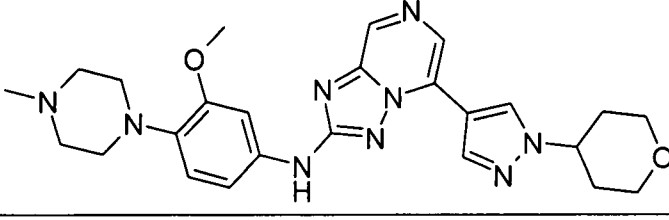
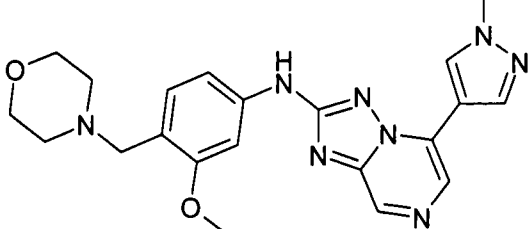
「A50」	[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-胺 
「A51」	{5-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺 
「A52」	1-甲基-5-{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基}-1,3-二氫-吲哚-2-酮 
「A53」	N2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-N5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二胺 

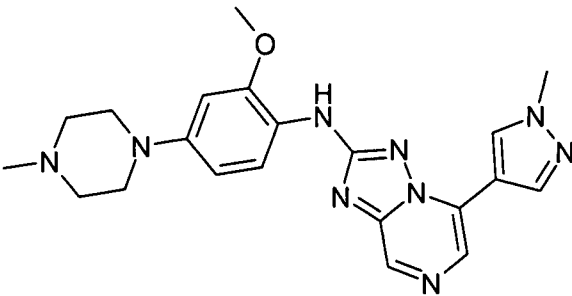
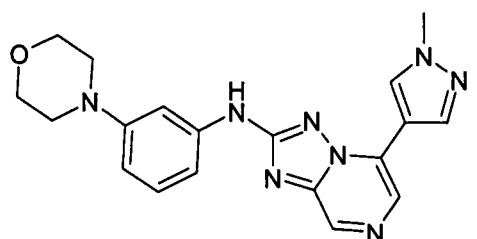
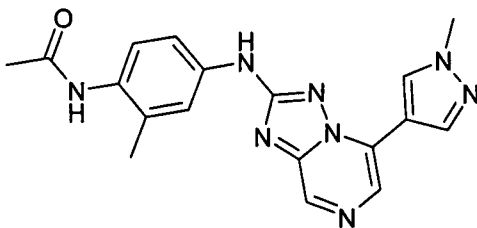
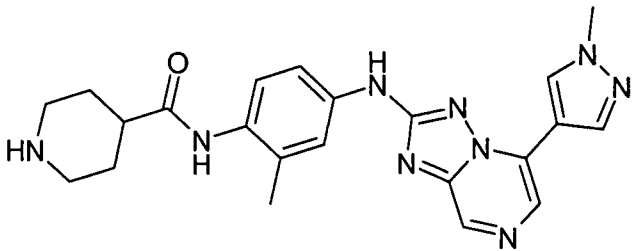
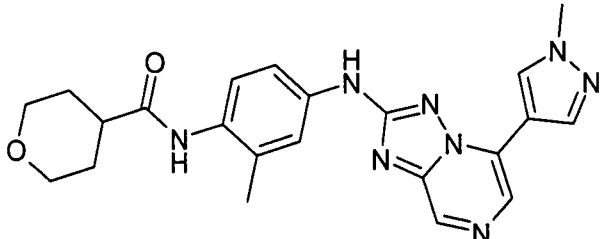
「A54」	3-{2-[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-苯甲醯胺 
「A55」	[5-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺 
「A56」	{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺 
「A57」	3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苄腈 
「A58」	5-[5-(5-嗎啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吲哚-2-酮 

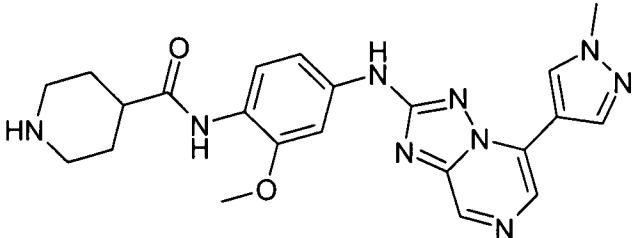
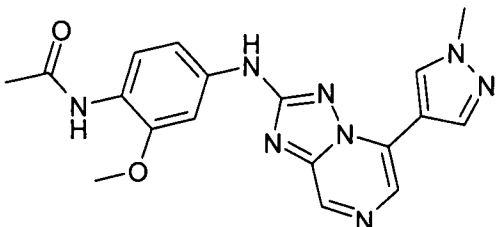
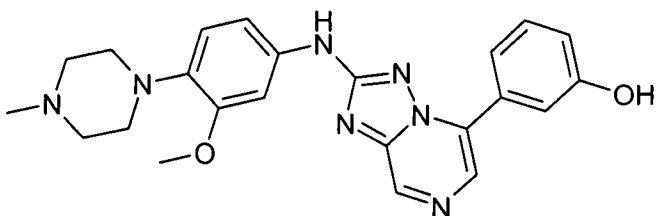
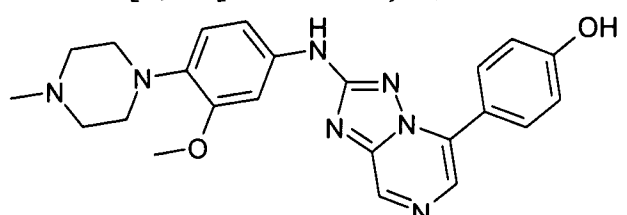
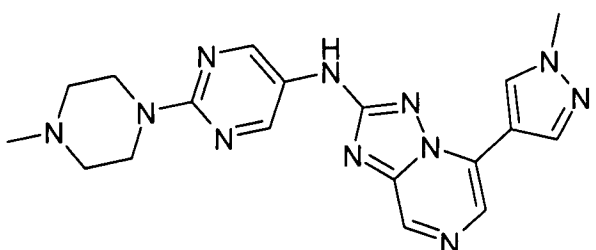
「A59」	(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺 
「A60」	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-吡啶-4-基-苯基)-胺 
「A61」	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-胺 
「A62」	[5-(5-嗎啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺 
「A63」	5-[2-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-苄腈 

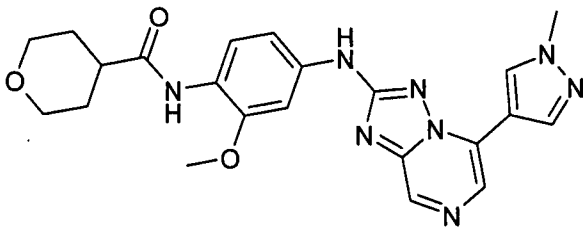
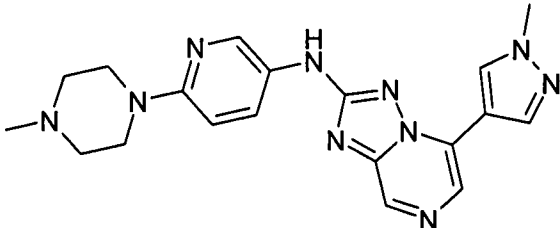
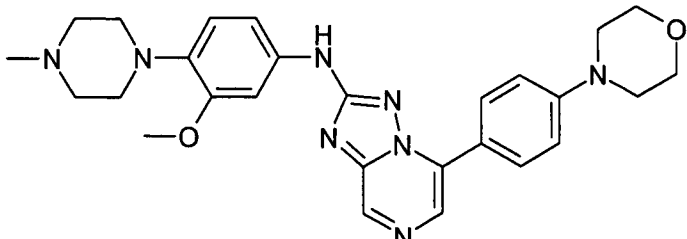
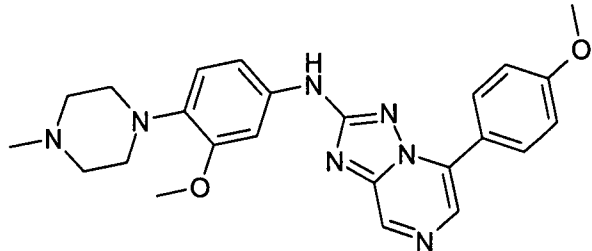
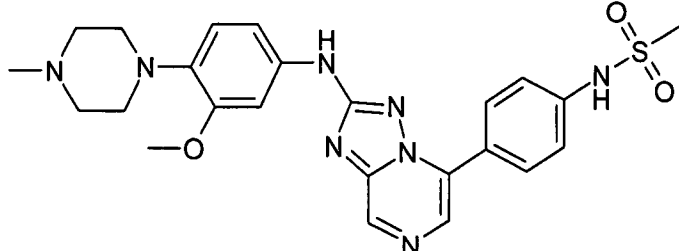
「A64」	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(3-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-胺 
「A65」	環丁烷甲酸{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-醯胺 
「A66」	{4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮 
「A67」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺 
「A68」	(3-甲基-4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺 

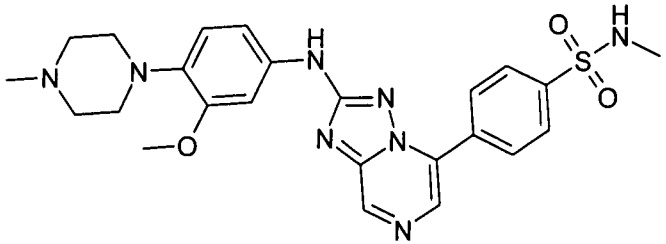
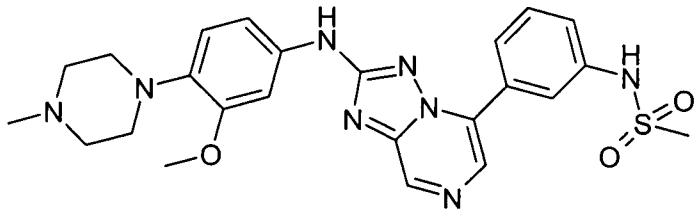
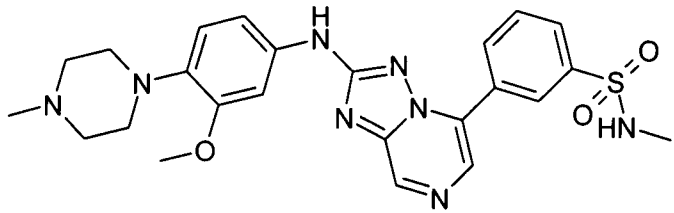
「A69」	N-環丙基甲基-2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基胺基]-苯甲醯胺 
「A70」	N-環丙基甲基-2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基胺基]-苯甲醯胺 
「A71」	N-環丙基-2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基胺基]-苯甲醯胺 
「A72」	N-環丙基-2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基胺基]-苯甲醯胺 
「A73」	{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基胺基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮 

「A74」	六氫吡啶-4-甲酸[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嘓-2-基]-醯胺 
「A75」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡嘓-1-基)-苯基]-{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嘓-2-基}-胺 
「A76」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡嘓-1-基)-苯基]-{5-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嘓-2-基}-胺 
「A77」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡嘓-1-基)-苯基]-{5-[1-(四氫-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嘓-2-基}-胺 
「A78」	(3-甲氧基-4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嘓-2-基]-胺 

「A79」	[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺 
「A80」	[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(3-嗎啉-4-基-苯基)-胺 
「A81」	N-{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-乙醯胺 
「A82」	六氫吡啶-4-甲酸{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-醯胺 
「A83」	四氫-吡喃-4-甲酸{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-醯胺 

「A84」	六氫吡啶-4-甲酸{2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-醯胺 
「A85」	N-{2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-乙醯胺 
「A86」	3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-苯酚 
「A87」	4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-苯酚 
「A88」	[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-嘧啶-5-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺 

「A89」	四氫-吡喃-4-甲酸{2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-醯胺 
「A90」	[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺 
「A91」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺 
「A92」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺 
「A93」	N-(4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-苯基)-甲烷磺醯胺 

「A94」	4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡咩-5-基}-N-甲基-苯磺醯胺 
「A95」	N-(3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡咩-5-基}-苯基)-甲烷磺醯胺 
「A96」	3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡咩-5-基}-N-甲基-苯磺醯胺 

化合物 編號	^1H NMR; DMSO- d_6 ; δ [ppm]
「A48」	500 MHz; 9.63 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 25.6$ Hz, 2H), 8.56 (d, $J = 27.7$ Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 4.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.13 - 3.04 (m, 4H), 2.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 4H), 2.46 - 2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H)。
「A49」	400 MHz; 10.26 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 11.36$ Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 6.40$ Hz, 2H), 3.51-3.49 (m, 6H), 2.79 (t, $J = 6.48$ Hz, 2H), 2.44-2.32 (m, 4H)。

「A50」	400 MHz, CDCl ₃ ; 8.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.44$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 6.48$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 4.64$ Hz, 4H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.98-2.74 (m, 6H), 2.57-2.51 (m, 7H), 2.37 (s, 3H) °
「A51」	400 MHz, CDCl ₃ ; 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.30 (t, $J = 7.56$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 4.68$ Hz, 4H), 2.68-2.51 (m, 4H), 2.42-2.34 (m, 6H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.64$ Hz, 6H) °
「A52」	500 MHz; 9.82 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.48 - 4.29 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.87 - 2.74 (m, 4H), 2.49 - 2.39 (m, 4H) °
「A53」	500 MHz; 9.42 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.26 (s, 3H) °
「A55」	400 MHz; 9.76 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 3.28$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.00$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 9.08$ Hz, 2H), 6.54-6.53 (m, 1H), 3.74 (t, $J = 4.88$ Hz, 4H), 3.04 (t, $J = 4.76$ Hz, 4H), 2.47 (s, 3H) °
「A56」	400 MHz, CDCl ₃ ; 8.82 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 9.60$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.90 (t, $J = 4.84$ Hz, 4H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.15 (t, $J = 4.68$ Hz, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.61-2.48 (m, 4H) °
「A57」	400 MHz; 10.46 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (t, $J = 1.72$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.36, 1.44$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H) °
「A58」	400 MHz; 10.28 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 3.84$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.42, 2.16$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.84$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 4.44$ Hz, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.50-2.40 (m, 4H) °

「A59」	400 MHz; 9.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 2.60$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.78, 2.60$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.76$ Hz, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.99 (s, 3H) °
「A60」	400 MHz; 10.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 3H), 7.91-7.85 (m, 4H), 7.71 (d, $J = 6.12$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H) °
「A61」	400 MHz; 9.96 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 4.52$ Hz, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 4H) °
「A62」	400 MHz, CDCl ₃ ; 8.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 3.80$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.88$ Hz, 2H), 7.21-7.04 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 3H), 3.92-3.74 (m, 11H), 3.16 (t, $J = 4.68$ Hz, 4H), 2.75-2.05 (m, 3H) °
「A63」	400 MHz; 9.74 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 9.12$ Hz, 2H), 5.01-4.97 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 4.96$ Hz, 4H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.01 (t, $J = 4.76$ Hz, 4H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H) °
「A64」	400 MHz; 10.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.90, 2.52$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.92$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) °
「A65」	400 MHz; 9.90 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 0.36$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.58, 2.44$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 5H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H) °
「A66」	400 MHz; 10.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 6.90, 1.84$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 6.94, 1.72$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 4H) °
「A67」	500 MHz; 9.76 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 2.4$, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.6, 2.4$, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 2.68 (s, 4H), 2.39 (s, 3H) °

「A68」	400 MHz; 9.88 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 10.36$ Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 7H) °
「A69」	400 MHz; 10.11 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (t, $J = 5.76$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.38, 1.96$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.03-0.98 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 2H), 0.24-0.20 (m, 2H) °
「A70」	400 MHz; 10.34 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (t, $J = 5.80$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.68$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.60, 1.80$ Hz, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.18 (t, $J = 5.96$ Hz, 2H), 1.06-1.03 (m, 1H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.35-0.20 (m, 2H) °
「A71」	400 MHz; 10.10 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.44$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 0.88$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 3.28$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.32$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.67-0.65 (m, 2H), 0.52-0.50 (m, 2H) °
「A72」	400 MHz; 10.32 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 4.08$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.64$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.56, 1.72$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 1H), 0.70-0.67 (m, 2H), 0.56-0.53 (m, 2H) °
「A73」	400 MHz; 10.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 1.88$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.32, 2.08$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.32$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.26 (s, 3H) °
「A74」	400 MHz; 11.20 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 11.00$ Hz, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H) °
「A75」	500 MHz; 9.71 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 17.3$, 2H), 8.58 (d, $J = 15.5$, 2H), 7.38 (d, $J = 2.4$, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.6, 2.4$, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$, 1H), 4.39 (t, $J = 6.5$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 4.7$, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.79 (t, $J = 6.5$, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 8H), 2.22 (s, 3H) °

「A76」	500 MHz; 9.78 (s, 1H), 8.86 (d, $J=13.8$, 2H), 8.58 (d, $J=16.4$, 2H), 7.44 (d, $J=2.4$, 1H), 7.29 (dd, $J=8.5$, 2.4, 1H), 6.94 (d, $J=8.6$, 1H), 4.28 (t, $J=7.3$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28 - 2.90 (m, 8H), 2.67 (s, 3H), 1.77 (q, $J=7.0$, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 0.94 (d, $J=6.6$, 6H) °
「A77」	500 MHz; 9.74 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (d, $J=6.6$, 2H), 7.41 (d, $J=2.4$, 1H), 7.28 (dd, $J=8.5$, 2.4, 1H), 6.91 (d, $J=8.6$, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (td, $J=11.7$, 2.2, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.81 - 2.53 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H) °
「A78」	400 MHz; 9.97 (s, 1H), 8.85 (d, $J=11.32$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=22.92$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.49 (m, 6H), 2.41-2.29 (m, 4H) °
「A79」	400 MHz; 8.82 (d, $J=18.92$ Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.64$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.57 (d, $J=8.76$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.16-3.05 (m, 4H), 2.45-2.39 (m, 4H), 2.22 (s, 3H) °
「A80」	400 MHz; 9.84 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58 (d, $J=15.44$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.57 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (t, $J=4.84$ Hz, 4H), 3.12 (t, $J=4.72$ Hz, 4H) °
「A81」	400 MHz; 9.90 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.85 (d, $J=12.76$ Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.16$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.64$, 2.36 Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) °
「A82」	400 MHz; 9.90 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.85 (d, $J=13.40$ Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.62 (d, $J=1.84$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.50$, 2.20 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.64$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.96 (d, $J=12.36$ Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.69 (d, $J=10.64$ Hz, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H) °
「A83」	400 MHz; 9.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.50$, 2.32 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.60$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.71-1.65 (m, 4H) °

「A84」	400 MHz; 9.97 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 13.56$ Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.08$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.66, 2.12$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.83-2.68 (m, 3H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H) °
「A85」	400 MHz; 9.95 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 11.20$ Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.80$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.10, 2.08$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) °
「A86」	400 MHz; 9.80 (d, $J = 11.68$ Hz, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.06- 7.03 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.95-2.80 (m, 8H), 2.20 (s, 3H).
「A87」	400 MHz; 10.12 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.72$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.58, 2.44$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.96$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 4H), 2.45-2.37 (m, 4H), 2.20 (s, 3H) °
「A88」	400 MHz; 9.69 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 0.36$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 5.08$ Hz, 4H), 2.36 (t, $J = 4.96$ Hz, 4H), 2.21 (s, 3H) °
「A89」	400 MHz; δ 9.95 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 12.80$ Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.70, 2.12$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.88 (m, 5H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 4H) °
「A90」	400 MHz, + TFA; 9.63 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.25-9.23 (m, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8.96$ Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.47 (s, 3H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.20 (s, 3H) °
「A91」	400 MHz; 9.76 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.96$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 2.36$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9.08$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.56, 2.36$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 7H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.95-2.83 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H) °

「A92」	400 MHz; 9.79 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 2.16$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.88$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.58, 2.20$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 4H), 2.98-2.80 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)。
「A93」	400 MHz; 10.22 (br s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.68$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 1.84$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.64$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 8.62, 2.00$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.10-2.90 (m, 6H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)。
「A94」	400 MHz; 9.83 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 3H), 7.97 (dd, $J = 6.78, 1.80$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 4.92$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.36$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.56, 2.36$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.98-2.82 (m, 4H), 2.50-2.42 (m, 7H), 2.19 (s, 3H)。
「A95」	400 MHz; 10.05 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.88$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.92$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.24$ Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.56, 2.20$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.12-3.07 (m, 11H), 2.71 (s, 3H)。
「A96」	400 MHz; 9.86 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.28$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.56, 2.28$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.25-2.95 (m, 8H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.46-2.45 (m, 3H)。

藥理學數據

表2 一些代表性式I化合物之GCN2抑制

化合物編號	GCN2 IC ₅₀ (酶分析)	SYK IC ₅₀ (酶分析)	化合物編號	GCN2 IC ₅₀ (酶分析)	SYK IC ₅₀ (酶分析)
「A1」	C	-18@3 *	「A26」		
「A2」	A	-29@3	「A27」	B	-6@3
「A3」	B	-9@3	「A28」	A	-2@3
「A4」	A	A	「A29」	B	
「A5」	B	A	「A30」	A	-33@3

「A6」	A	B	「A31」	B	A
「A7」	C	B	「A32」	B	-35@3
「A8」	B	B	「A33」	B	
「A9」	B	B	「A34」	B	B
「A10」	A	B	「A35」	A	A
「A11」	B	B	「A36」	-4@10	B
「A12」	A		「A37」	3@10	B
「A13」	A	A	「A38」	A	
「A14」	A	B	「A39」	A	
「A15」	A	B	「A40」	A	
「A16」	A	1.5@3	「A41」	A	
「A17」	A	B	「A42」	A	
「A18」	A	-5@3	「A43」	A	
「A19」	B		「A44」	C	B
「A20」	B	1@3	「A45」	2@10	A
「A21」	B		「A46」	-8@10	B
「A22」	A	-15@3	「A47」	A	A
「A23」	B		「A48」	A	C
「A24」		1@3	「A49」	B	-19@3
「A25」	B	-8@3	「A50」	A	-32@3
「A51」	A	A	「A61」	A	B
「A52」	B	-32@3	「A62」	A	-5@3
「A53」	B	-23@3	「A63」	B	-30@3
「A54」	B		「A64」	A	B
「A55」	A	A	「A65」	A	C
「A56」	B	B	「A66」	A	B
「A57」	B	C	「A67」	A	B
「A58」	A	-34@3	「A68」	A	B
「A59」	A	B	「A69」	A	B
「A60」	B	A	「A70」	A	-12@0.3

「A71」	A	B	「A81」	A	B
「A72」	A	C	「A82」	A	B
「A73」	A	B	「A83」	A	C
「A74」	C	4@3	「A84」	A	C
「A75」	A	-21@3	「A85」	A	B
「A76」	A	B	「A86」	A	A
「A77」	A	B	「A87」	A	A
「A78」	A	B	「A88」	A	-13@3
「A79」	C	-9@3	「A89」	A	C
「A80」	A	-26@1	「A90」	A	
「A91」	A	B			
「A92」	A	A			
「A93」	A	B			
「A94」	A	B			
「A95」	A	B			
「A96」	B				

IC₅₀ : < 1 μM = A 1 - 5 μM = B 5 - 10 μM = C

* 18@3意指於3 μM下-18%

100%對應於零效應

- 50%對應於IC₅₀

表1中所示化合物係本發明之尤佳化合物。

以下實例係關於藥劑：

實例A： 注射瓶

使用2 N氫氯酸將100 g式I之活性成份及5 g磷酸氫二鈉存於3 l重蒸餾水中之溶液調節至pH 6.5，無菌過濾，轉移至注射瓶中，在無菌條件下凍乾並在無菌條件下密封。每一注射瓶含有5 mg活性成份。

實例B： 栓劑

熔融20 g式I之活性成份與100 g大豆卵磷脂及1400 g可可油之混

合物，將其倒入模具中並使其冷卻。每一栓劑含有20 mg活性成份。

實例C： 溶液

自存於940 ml重蒸餾水中之1 g式I之活性成份、9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 及0.1 g苯紫氨鉍製備溶液。將pH調節至6.8並將該溶液補足至1 l並藉由輻照滅菌。此溶液可以滴眼劑形式使用。

實例D： 軟膏

將500 mg式I之活性成份與99.5 g凡士林在無菌條件下混合。

實例E： 錠劑

將1 kg式I之活性成份、4 kg乳糖、1.2 kg馬鈴薯澱粉、0.2 kg滑石粉及0.1 kg硬脂酸鎂之混合物以習用方式壓製以便以使每一錠劑含有10 mg活性成份之方式得到錠劑。

實例F： 糖衣丸

類似於實例E壓製錠劑且隨後以習用方式利用蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石粉及染劑之塗料塗佈。

實例G： 膠囊

以習用方式以使每一膠囊含有20 mg活性成份之方式向硬明膠膠囊中引入2 kg式I之活性成份。

實例H： 安瓿

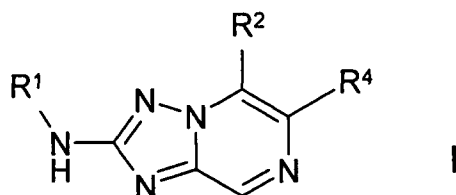
將1 kg式I之活性成份存於60 l重蒸餾水中之溶液無菌過濾，轉移至安瓿中，在無菌條件下凍乾並在無菌條件下密封。每一安瓿含有10 mg活性成份。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式I化合物



其中

R^1 表示Ar、COHet或Het，

R^2 表示H、 Ar^1 、NHHet或Het，

R^3 表示H或 A' ，

R^4 表示H、A、 Ar^1 、Het、Hal、 $NHAr^1$ 或CN，

Ar 表示苯基或萘基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、A、Cyc、 $[C(R^3)_2]_pOA$ 、 $[C(R^3)_2]_pOH$ 、CN、 $NHCOHet^1$ 、 $NHCOA$ 、 $NHCO[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $CONH[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 NR^3SO_2A 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 $S(O)_nA$ 、 $COHet^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_mN(R^3)_2$ 及/或 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ ，

Ar^1 表示苯基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：Hal、A、苯基、 $CONH_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pCN$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 及/或 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ ，

Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吡基、吡吡基、吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、喹啉基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氫吡啶基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基，其未經取代或經以

下基團單取代、二取代或三取代： Hal 、 A 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OR}^3$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$ 、 NO_2 、 CN 、 $[\text{C}(\text{R}^6)_2]_p\text{COOR}^3$ 、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 NR^3COA 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ 、 COHet^1 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_m\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{Het}^1$ 及/或 $=\text{O}$ ，

Het^1 表示二氫吡咯基、吡咯啉基、氮雜環丁基、氧雜丁環基、四氫咪唑基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、四氫呋喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、六氫噻吩基、六氫嘧啶基、[1,3]二氧雜環戊基、四氫吡喃基、吡啶基或六氫吡啶基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代： Hal 、 CN 、 OH 、 OA 、 COOA 、 CONH_2 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}$ 、 COA 、 A 及/或 $=\text{O}$ ，

A 表示具有1至10個C原子之無支鏈或具支鏈烷基，其中一個或兩個非毗鄰 CH- 及/或 CH_2- 基團可由N-、O-及/或S原子替代且其中1至7個H原子可由F或Cl替代，

Cyc 表示具有3至7個C原子之環狀烷基，其未經取代或經 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OH}$ 或 CN 單取代，

A' 表示具有1、2、3或4個C原子之無支鏈或具支鏈烷基，

Hal 表示F、Cl、Br或I，

n 表示0、1或2，

m 表示1、2或3，

p 表示0、1、2、3或4，

及其醫藥上可接受之溶劑合物、鹽、互變異構體及立體異構體，包括其所有比率之混合物。

2. 如請求項1之化合物，其中

R^1 表示 Ar 、 COHet 或 Het ，

R^2 表示H、 Ar^1 、 NHHet 或 Het ，

R^3 表示H或A'，

R^4 表示H、A、 Ar^1 、Het、Hal、 $NHAr^1$ 或CN，

Ar 表示苯基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：
Hal、A、Cyc、 $[C(R^3)_2]_pOA$ 、 $[C(R^3)_2]_pOH$ 、CN、 $NHCOHet^1$ 、 $NHCOA$ 、 $NHCO[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $CONH[C(R^3)_2]_pCyc$ 、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $SO_2N(R^3)_2$ 、 NR^3SO_2A 、 $O[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $COHet^1$ 及/或 $S(O)_nA$ ，

Ar^1 表示苯基，其未經取代或經以下基團單取代或二取代：
Hal、A、苯基、 $CONH_2$ 、 $[C(R^3)_2]_pCN$ 、 $[C(R^3)_2]_pOR^3$ 及/或 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ ，

Het 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻吡基、吡吡基、吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、喹啉基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并吡啶基、二氫吡啶基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基或呋喃并[3,2-b]吡啶基，其未經取代或經以下基團單取代、二取代或三取代：A、 $[C(R^3)_2]_pHet^1$ 、 $[C(R^3)_2]_pN(R^3)_2$ 及/或=O，

Het^1 表示二氫吡咯基、吡咯啉基、氮雜環丁基、氧雜丁環基、四氫咪唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、四氫呋喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、六氫噻吡基、六氫嘧啶基、[1,3]二氧雜環戊基、四氫吡喃基、吡啶基或六氫吡吡基，其未經取代或經A單取代或二取代，

A 表示具有1至10個C原子之無支鏈或具支鏈烷基，其中1至7個H原子可由F或Cl替代，

Cyc 表示具有3至7個C原子之環狀烷基，其未經取代或經

$[C(R^3)_2]_pOH$ 或CN單取代，

A' 表示具有1、2、3或4個C原子之無支鏈或具支鏈烷基，

Hal 表示F、Cl、Br或I，

n 表示0、1或2，

p 表示0、1、2、3或4，

及其醫藥上可接受之溶劑合物、鹽、互變異構體及立體異構體，包括其所有比率之混合物。

3. 如請求項1或2之化合物，其係選自以下之群

編號	名稱
「A1」	(4-甲烷磺醯基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A2」	(3-甲氧基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A3」	[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺
「A4」	[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺
「A5」	3,3-二甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮
「A6」	(2-二甲基胺基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A7」	3-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-苯磺醯胺
「A8」	[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺
「A9」	3,3-二甲基-6-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮
「A10」	(2-二甲基胺基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺

「A11」	(4-甲烷磺醯基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A12」	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺
「A13」	3,3-二甲基-6-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮
「A14」	(2-二甲基胺基甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A15」	5-[5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮
「A16」	[5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺
「A17」	[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A18」	(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺
「A19」	(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(3-氟-苯基)-胺
「A20」	(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-吡啶-3-基-胺
「A21」	(6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(4-氟-苯基)-胺
「A22」	(6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-胺
「A23」	(6-氟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(3-甲氧基-苯基)-胺
「A24」	(3-甲氧基-苯基)-(6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺
「A25」	吡啶-3-基-(6-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺
「A26」	(3-甲氧基-苯基)-(6-鄰-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺
「A27」	[5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-吡啶-3-基-胺
「A28」	(3-甲氧基-苯基)-(5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺
「A29」	N6-(4-氟-苯基)-N2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,6-二胺
「A30」	(3-甲氧基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A31」	(4-嗎啉-4-基-苯基)-[5-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

「A32」	(4-嗎啉-4-基-苯基)-(5-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺
「A33」	(4-嗎啉-4-基-苯基)-(5-喹啉-6-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺
「A34」	2-甲基-2-{4-[2-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-苯基}-丙腈
「A35」	[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺
「A36」	(5-聯苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺
「A37」	(5-聯苯-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(3,5-二甲氧基-苯基)-胺
「A38」	5-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮
「A39」	3-[5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯磺醯胺
「A40」	2-甲基-2-(4-{2-[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-苯基)-丙腈
「A41」	5-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮
「A42」	5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-(3-甲基-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺
「A43」	N-(3-(2-((3-甲基-4-(4-甲基六氫吡啶-1-基)苯基)胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)苯基)甲烷磺醯胺
「A44」	[6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺
「A45」	[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺
「A46」	[5,6-雙-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺

「A47」	1-{4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-環丙烷甲腈
「A48」	[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-胺
「A49」	5-{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基}-1,3-二氫-吡啶-2-酮
「A50」	[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-胺
「A51」	{5-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺
「A52」	1-甲基-5-{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基}-1,3-二氫-吡啶-2-酮
「A53」	N2-[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-N5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二胺
「A54」	3-{2-[3-甲基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-苯甲醯胺
「A55」	[5-(5-甲基-呋喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺
「A56」	{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺
「A57」	3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苄腈
「A58」	5-[5-(5-嗎啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮
「A59」	(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A60」	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-吡啶-4-基-苯基)-胺
「A61」	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-胺

「A62」	[5-(5-嗎啉-4-基甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺
「A63」	5-[2-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-(四氫-吡喃-4-基氧基)-苄腈
「A64」	[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(3-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-胺
「A65」	環丁烷甲酸{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-醯胺
「A66」	{4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮
「A67」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A68」	(3-甲基-4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A69」	N-環丙基甲基-2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯甲醯胺
「A70」	N-環丙基甲基-2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯甲醯胺
「A71」	N-環丙基-2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯甲醯胺
「A72」	N-環丙基-2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯甲醯胺
「A73」	{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮
「A74」	六氫吡啶-4-甲酸[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-醯胺
「A75」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-{5-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-胺
「A76」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-{5-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-胺

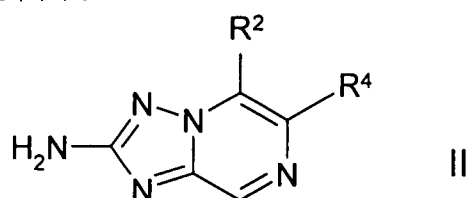
「A77」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-{5-[1-(四氫-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-胺
「A78」	(3-甲氧基-4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A79」	[2-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A80」	[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-(3-嗎啉-4-基-苯基)-胺
「A81」	N-{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-乙醯胺
「A82」	六氫吡啶-4-甲酸{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-醯胺
「A83」	四氫-吡喃-4-甲酸{2-甲基-4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-醯胺
「A84」	六氫吡啶-4-甲酸{2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-醯胺
「A85」	N-{2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-乙醯胺
「A86」	3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-苯酚
「A87」	4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基}-苯酚
「A88」	[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-嘧啶-5-基]-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A89」	四氫-吡喃-4-甲酸{2-甲氧基-4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺基]-苯基}-醯胺
「A90」	[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-吡啶-3-基]-[5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺
「A91」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-[5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

「A92」	[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-苯基]-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-胺
「A93」	N-(4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苯基)-甲烷磺醯胺
「A94」	4-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-N-甲基-苯磺醯胺
「A95」	N-(3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苯基)-甲烷磺醯胺
「A96」	3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-N-甲基-苯磺醯胺

及其醫藥上可接受之溶劑合物、鹽、互變異構體及立體異構體，包括其所有比率之混合物。

4. 一種製備如請求項1至3中任一項之式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體之方法，其特徵在於

使式II化合物



其中R²及R⁴具有請求項1中指示之含義，

與式III化合物反應



其中R¹具有請求項1中指示之含義且

L表示Cl或Br，

及/或

將該式I之鹼或酸轉化成其一種鹽。

5. 一種藥劑，其包含至少一種如請求項1至3中任一項之式I化合物

及/或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體(包括其所有比率之混合物)及視情況醫藥上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。

6. 一種如請求項1至3中任一項之式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、互變異構體及立體異構體(包括其所有比率之混合物)的用途，其用於製造用以治療及/或預防發炎病況、免疫病況、自體免疫病況、過敏病況、風濕性病況、血栓形成性病況、癌症、感染、神經變性疾病、神經發炎疾病、心血管疾病及代謝病況之藥劑。
7. 如請求項6之用途，其中該藥劑係用於治療及/或預防癌症，
其中該欲治療之癌症係實體瘤或血液及免疫系統腫瘤。
8. 如請求項7之用途，其中該實體瘤源自以下之群：上皮腫瘤、膀胱腫瘤、胃腫瘤、腎腫瘤、頭頸腫瘤、食道腫瘤、子宮頸腫瘤、甲狀腺腫瘤、腸腫瘤、肝腫瘤、腦腫瘤、前列腺腫瘤、泌尿生殖道腫瘤、淋巴系統腫瘤、胃腫瘤、喉腫瘤、骨腫瘤(包括軟骨肉瘤及尤因氏肉瘤(Ewing sarcoma))、生殖細胞腫瘤(包括胚胎組織腫瘤)及/或肺腫瘤；及源自以下之群：單核球白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、神經纖維瘤、血管肉瘤、乳癌及/或惡性黑色素瘤。
9. 如請求項6之用途，其中該藥劑係用於治療及/或預防選自以下之群之疾病：
類風濕性關節炎、全身性狼瘡、哮喘、多發性硬化症、骨關節炎、缺血性損傷、巨細胞性動脈炎、發炎性腸病、糖尿病、囊性纖維化、牛皮癬、薛格連氏症候群(Sjögrens syndrom)及移植器官排斥。
10. 如請求項6之用途，其中該藥劑係用於治療及/或預防選自以下之

群之疾病：

阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、唐氏症候群 (Down's syndrome)、荷蘭型澱粉樣變性之遺傳性腦出血、腦澱粉樣血管病變、羅伊茨費爾特-雅各布病 (Creutzfeldt-Jakob disease)、額顳葉失智症、亨庭頓氏病 (Huntington's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)。

11. 如請求項6之用途，其中該藥劑係用於治療及/或預防選自以下之群之疾病：

利什曼蟲(leishmania)、分枝桿菌(mycobacteria) (包括麻風分枝桿菌(M. leprae)、結核分枝桿菌(M. tuberculosis)及/或鳥型分枝桿菌(M. avium))、利什曼蟲、瘧原蟲(plasmodium)、人類免疫缺陷病毒、EB病毒 (Epstein Barr virus)、單純疱疹病毒 (Herpes simplex virus)、C型肝炎病毒。

12. 一種藥劑，其包含至少一種如請求項1至3中任一項之式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物及立體異構體(包括其所有比率之混合物)及至少一種其他藥劑活性成份。

13. 一種套件(套組)，其由以下之單獨包裝組成：

(a) 有效量之式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、鹽及立體異構體，包括其所有比率之混合物，

及

(b) 有效量之另一藥劑活性成份。