



(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 201822764 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：106131081

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 11 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/437 (2006.01)**A61K31/497 (2006.01)**A61K31/4985(2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61K31/5383(2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2016/09/14

美國

62/394,573

(71) 申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72) 發明人：阿貝拉 艾斯特班 MABELLA, ESTEBAN M. (US)；瑞歐 阿拉提 V RAO, ARATIV. (US)；馬肯迪斯 安東尼歐 馬力歐 克里多 MARCONDES, ANTONIO MARIO QUERIDO (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：5 共 98 頁

(54) 名稱

SYK 抑制劑

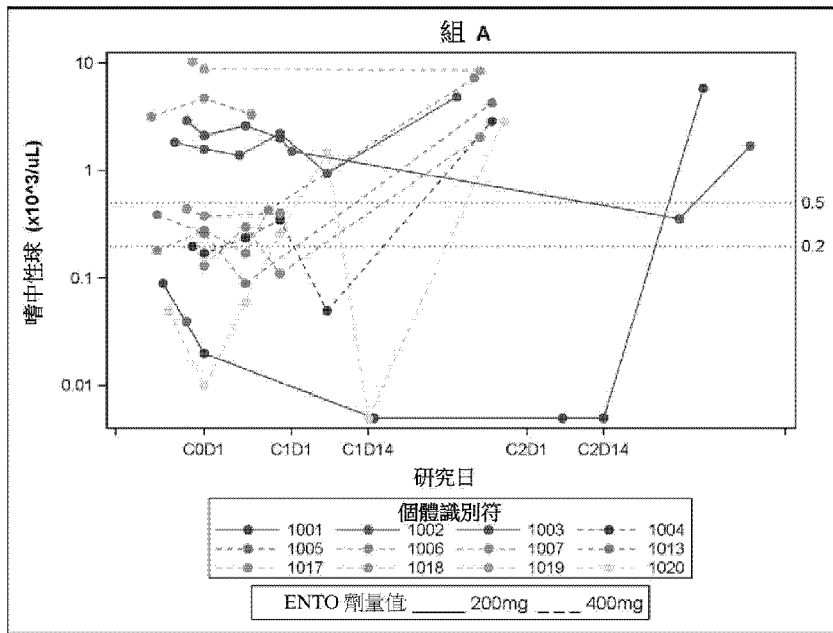
SYK INHIBITORS

(57) 摘要

本申請案提供減少化學療法及放射療法之副效應之方法，該等副效應包含造血毒性、貧血、骨髓抑制、全部血球減少症、血小板減少症、嗜中性球減少症、淋巴球減少症、白血球減少症、口炎及脫髮。本申請案提供增加有需要患者之嗜中性球計數及血小板計數之數量的方法，其包括投與有效量之脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)。本申請案提供藉由投與 SYKi 來治療骨髓抑制病症之方法。在某些實施例中，該骨髓抑制係藉由投與一或多種骨髓抑制劑(例如抗癌藥)誘導。本申請案提供治療具有 11q23/MLL 異常患者之 AML/ALL 之方法，其包括向該患者投與有效量之 SYKi 之步驟。

The application provides methods reducing the side effects of chemotherapy and radiotherapy, including, hematopoietic toxicity, anemia, myelosuppression, pancytopenia, thrombocytopenia, neutropenia, lymphopenia, leukopenia, stomatitis and alopecia. The application provides a method for increasing the number of, neutrophil counts and platelet counts in a patient in need thereof, comprising administering an effective of an inhibitor of spleen tyrosine kinase (SYKi). The present application provides methods for treating myelosuppressive disorders by the administration of a SYKi. In certain embodiments, the myelosuppression is induced by the administration of one or more myelosuppressive agents, for example, anti-cancer drugs. The present application provides methods for treating AML/ALL in a patient with 11q23/MLL abnormalities comprising the step of administering an effective amount of a SYKi to said patient.

指定代表圖：



【圖 1】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

SYK抑制劑

【英文發明名稱】

SYK INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於使用抑制脾酪胺酸激酶(SYK)活性之化合物及組合物治療疾病及病症之方法。

【先前技術】

蛋白質激酶係最大之人類酶家族，其涵蓋遠超過500種之蛋白質。脾酪胺酸激酶(SYK)係酪胺酸激酶家族之成員，且係早期B細胞發育以及成熟B細胞活化、信號傳導及存活之調控劑。SYK作用於各種細胞類型中之免疫受體-及整聯蛋白調介之信號傳導，包含B細胞、巨噬球、單核球、肥大細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球、嗜中性球、樹突狀細胞、T細胞、天然殺手細胞、血小板及破骨細胞。Syk活性之抑制可用於治療癌症及發炎性疾病。美國專利8,455,493、8,440,667、9,376,441、9,416,111、9,353,066及9,376,418揭示SYK抑制劑。若干SYK抑制劑處於臨床試驗之早期階段中。福他替尼(fostamatinib)係當前經受階段III臨床試驗之用於慢性免疫型血小板減少性紫斑症(慢性ITP)之SYK抑制劑。(NCT02076412; Clinicaltrials.gov)。然而，福他替尼具有不良副效應，包含高血壓、嗜中性球減少症及轉胺酶炎。(Nijjar J.S.等人，Rheumatology 2013, 1556-1562)。

細胞毒性化學療法藥物可產生副效應，包含降低骨髓中之細胞濃

度，從而使得血液中之細胞數異常地低，此病狀稱為骨髓抑制。骨髓抑制之效應包含貧血(低紅血細胞計數)、嗜中性球減少症(低嗜中性球計數)、白細胞減少症(低白血細胞計數)及血小板減少症(低血小板計數)。(http://www.biomodels.com/animal-models/cancer-supportive-care/myelosuppression ; Carey PJ, Drug Safety, 2003: 691-706.)。引起顯著骨髓抑制效應之藥物尤其係細胞毒性抗生素及抗生素衍生物、其他細胞毒性藥物、抗代謝物、生物鹼型抗腫瘤劑、烷基化劑及重金屬複合物(例如鉑複合物)。將高度歡迎將對該等藥物之副效應的治療加入癌症治療領域。(美國專利第5,035,878號、第7,338,938號)。另外，需要可減少與化學療法及放射療法有關之副效應或改良相關效能之先進療法。

【發明內容】

本申請案提供減少化學療法及放射療法之副效應之方法，該等副效應包含造血毒性、貧血、骨髓抑制、全部血球減少症、血小板減少症、嗜中性球減少症、淋巴球減少症、白血球減少症、口炎及脫髮。本申請案提供增加有需要之患者中之嗜中性球計數及血小板計數之數量及減小白血病負荷或腫瘤負荷的方法，其包括投與有效量之脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)。本申請案提供藉由投與脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)來治療骨髓抑制病症之方法。在某些實施例中，骨髓抑制係藉由投與一或多種骨髓抑制劑、例如抗癌藥所誘導。

本申請案提供增加經診斷患有骨髓發育不良症候群(MDS)或白血病前期或急性白血病(包含AML及ALL)之患者中之骨髓產生、嗜中性球計數或血小板計數之方法，其包括投與有效量之脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之步驟。在某些實施例中，將SYKi投與接受骨髓移植之患者。

本申請案提供治療具有11q23/MLL異常之患者之白血病(包含AML及ALL)之方法，其包括向該患者投與有效量之脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之步驟。

【圖式簡單說明】

圖1展示接受化學療法及200 mg或400 mg每天兩次之恩托替尼(entospletinib) (亦在本文中稱為化合物1、ENTO或GS-9973)之患者中之嗜中性球計數。該圖展示個別患者之日濃度。

圖2展示接受化學療法及200 mg或400 mg劑量之恩托替尼(亦在本文中稱為化合物1、ENTO或GS-9973)之患者中之血小板計數。該圖展示個別患者之日濃度。

圖3展示接受化學療法及200 mg或400 mg劑量之恩托替尼(亦在本文中稱為化合物1、ENTO或GS-9973)之患者中之血小板計數。該圖展示個別患者之濃度。

圖4展示接受化學療法及200 mg或400 mg劑量之恩托替尼(亦在本文中稱為化合物1、ENTO或GS-9973)之患者中之循環母細胞濃度。該圖展示個別患者之日濃度。

圖5展示恩托替尼(亦在本文中稱為化合物1、ENTO或GS-9973)及R406針對一系列激酶之抑制活性之對比。(改編自Currie等人，*J. Med. Chem.*, 2014, 57 (9), 3856-3873)。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案依據35 U.S.C. § 119(e)主張2016年9月14日提出申請之美國臨時申請案第62/394,573號之權益，該美國臨時申請案之全部內容以引

用方式併入本文中。

如本文中所使用，在任一變量出現於化學式中一次以上時，其在每次出現時之定義獨立於其在另一次出現時之每一定義。根據專利中之「一種(a)」及「該(the)」之常用含義，舉例而言，所提及「一種」激酶或「該」激酶包含一或多種激酶。

如本說明書中所使用，除非在使用其之上下文中另外指示，否則下列詞語、片語及符號通常意欲具有如下文所陳述之含義。下列縮寫及術語通篇具有所指示含義：

並非位於兩個字母或符號之間之短劃線(「-」)係用於指示取代基之附接點。舉例而言， $-\text{CONH}_2$ 係經由碳原子進行附接。

「可選」或「視情況」意指隨後所闡述之事件或情況可或可不發生，且該闡述包含其中該事件或情況發生之情形及其不發生之情形。舉例而言，「視情況經取代之烷基」涵蓋如下文所定義之「烷基」及「經取代烷基」。熟習此項技術者應理解，對於任一含有一或多個取代基之基團而言，該等基團並不意欲引入任一在空間上不實際、在合成上不可行及/或固有地不穩定之取代或取代模式。

「烷基」涵蓋具有指示數量之碳原子、通常1至20個碳原子、例如1至8個碳原子、例如1至6個碳原子之直鏈及具支鏈。舉例而言， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基涵蓋具有1至6個碳原子之直鏈及具支鏈烷基。烷基之實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基及諸如此類。伸烷基係烷基之另一子組，其係指與烷基相同之殘基，但具有兩個附接點。伸烷基通常具有2至20個碳原子，例如2至8個碳原子，例如2至6個碳原子。舉例

而言， C_0 伸烷基指示共價鍵且 C_1 伸烷基係亞甲基。在命名具有具體碳數之烷基殘基時，意欲涵蓋所有具有該碳數之幾何異構體；因此，舉例而言，「丁基」意欲包含正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基；「丙基」包含正丙基及異丙基。「低碳烷基」係指具有1至4個碳之烷基。

「烯基」指示具有至少一個藉由自母體烷基之毗鄰碳原子去除一個氫分子所衍生之碳-碳雙鍵之不飽和具支鏈或直鏈烷基。該基團可關於雙鍵呈順式或反式構形。典型烯基包含(但不限於)乙烯基；丙烯基，例如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基；丁烯基，例如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基；及諸如此類。在一些實施例中，烯基具有2至20個碳原子且在其他實施例中具有2至6個碳原子。

「環烷基」指示具有指定數量之碳原子、通常3至7個環碳原子之飽和烴環基團。環烷基之實例包含環丙基、環丁基、環戊基及環己基以及橋接及籠形飽和環基團(例如降莖烷)。

「烷氧基」意指經由氧橋附接之指示數量之碳原子之烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基及諸如此類。烷氧基通常具有1至6個經由氧橋附接之碳原子。「低碳烷氧基」係指具有1至4個碳之烷氧基。

「胺基羰基」涵蓋式 $-(C=O)NR_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 獨立地選自氫及用於下文所闡述「經取代胺基」之可選取代基。

「醯基」係指基團(烷基)-C(O)-、(環烷基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、

(雜芳基)-C(O)-及(雜環烷基)-C(O)-，其中該基團經由羰基官能基附接至母體結構且其中烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基係如本文中所闡述。醯基具有指示數量之碳原子，其中酮基之碳包含於所編號碳原子中。舉例而言，C₂醯基係具有式CH₃(C=O)-之乙醯基。

「烷氧基羰基」意指經由羰基碳附接之式(烷氧基)(C=O)-之酯基團，其中烷氧基具有指示數量之碳原子。因此，C₁-C₆烷氧基羰基係具有1至6個碳原子之經由氧附接至羰基連接體之烷氧基。

「胺基」意指基團-NH₂。

「芳基」涵蓋5員及6員碳環芳香族環，例如苯；至少一個環係碳環及芳香族之雙環系統，例如萘、二氫茛及四氫化萘；及至少一個環係碳環及芳香族之三環系統，例如萸。舉例而言，芳基包含稠合至含有一或多個選自N、O及S之雜原子之5至7員雜環烷基環之5員及6員碳環芳香族環。對於僅一個環係碳環芳香族環之該等稠合雙環系統而言，附接點可位於碳環芳香族環或雜環烷基環處。自經取代苯衍生物形成且在環原子處具有自由價之二價基團命名為經取代伸苯基。藉由自具有自由價之碳原子去除一個氫原子自名稱以「-基」結尾之單價多環狀烴基團衍生之二價基團係藉由將「-亞基」添加至相應單價基團之名稱來命名，例如具有兩個附接點之萘基稱為伸萘基。然而，芳基並不以任一方式涵蓋單獨定義於下文中之雜芳基或與其重疊。因此，若一或多個碳環芳香族環與雜環烷基芳香族環稠合，則所得環系統係如本文所定義之雜芳基而非芳基。

術語「芳基氧基」係指基團-O-芳基。

術語「鹵基」包含氟、氯、溴及碘，且術語「鹵素」包含氟、氯、溴及碘。

「雜芳基」涵蓋5員至7員芳香族單環，其含有一或多個(例如1至4個或在一些實施例中1至3個)選自N、O及S之雜原子且剩餘環原子為碳；及雙環雜環烷基環，其含有一或多個(例如1至4個或在一些實施例中1至3個)選自N、O及S之雜原子且剩餘環原子為碳且其中至少一個雜原子存在於芳香族環中。舉例而言，雜芳基包含稠合至5員至7員環烷基環之5員至7員雜環烷基、芳香族環。對於僅一個環含有一或多個雜原子之該等稠合、雙環雜芳基環系統而言，附接點可位於雜芳香族環或環烷基環處。在雜芳基中之S及O原子之總數超過1時，彼等雜原子並不彼此毗鄰。在一些實施例中，雜芳基中S及O原子之總數不超過2。在一些實施例中，芳香族雜環中S及O原子之總數不超過1。雜芳基之實例包含(但不限於)(如自指定為優先級1之鍵聯位置所編號) 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑啉基、2,4-咪唑啉基、異噁唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、噻二唑啉基、四唑基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑啉基、二氫吲哚基、吡地嗪基(pyridiziny)l、三唑基、喹啉基、吡唑基及5,6,7,8-四氫異喹啉。藉由自具有自由價之原子去除一個氫原子自名稱以「-基」結尾之單價雜芳基衍生之二價基團係藉由將「-亞基」添加至相應單價基團之名稱中來命名，舉例而言，具有兩個附接點之吡啶基稱為亞吡啶基。雜芳基並不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。經取代雜芳基亦包含經一或多個氧化物(-O⁻)取代基(例如吡啶基N-氧化物)取代之環系統。

術語「雜芳基氧基」係指基團-O-雜芳基。

「雜環烷基」意指單一脂肪族環，其通常具有3至7個環原子，含有至少2個碳原子以及1-3個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子以及包括前述雜

原子中之至少一者之組合。適宜雜環烷基包含(例如) (如自指定為優先級1之鍵聯位置所編號) 2-吡咯啉基、2,4-咪唑啉基、2,3-吡唑啉基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-六氫吡啶基及2,5-六氫吡嗪基。亦涵蓋嗎啉基，包含2-嗎啉基及3-嗎啉基(藉由其中將氧指定為優先級1來命名)。經取代雜環烷基亦包含經一或多個側氧基部分取代之環系統，例如六氫吡啶基N-氧化物、嗎啉基-N-氧化物、1-側氧基-1-硫基嗎啉基及1,1-二側氧基-1-硫基嗎啉基。

「雜環烷基」亦包含雙環系統，其中環皆非芳香族且其中雙環系統中之至少一個環含有至少2個碳原子以及1-3個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子。

術語「雜環烷氧基」係指基團-O-雜環烷基。

術語「硝基」係指基團-NO₂。

術語「膦醯基」係指基團-PO₃H₂。

「硫基羰基」係指基團-C(=O)SH。

術語「視情況經取代之硫基羰基」包含基團-C(=O)S-(視情況經取代之(C₁-C₆)烷基)、-C(=O)S-(視情況經取代之芳基)、-C(=O)S-(視情況經取代之雜芳基)及-C(=O)S-(視情況經取代之雜環烷基)。

術語「氫硫基」係指基團-S-(視情況經取代之(C₁-C₆)烷基)、-S-(視情況經取代之芳基)、-S-(視情況經取代之雜芳基)及-S-(視情況經取代之雜環烷基)。因此，氫硫基包含基團C₁-C₆烷基氫硫基。

術語「亞磺醯基」包含基團-S(O)-H、-S(O)-(視情況經取代之(C₁-C₆)烷基)、-S(O)-(視情況經取代之芳基)、-S(O)-(視情況經取代之雜芳基)、-S(O)-(視情況經取代之雜環烷基)及-S(O)-(視情況經取代之胺基)。

術語「磺醯基」包含基團-S(O₂) H、-S(O₂)-(視情況經取代之(C₁-C₆)烷基)、-S(O₂)-視情況經取代之芳基)、-S(O₂)-視情況經取代之雜芳基)、-S(O₂)-(視情況經取代之雜環烷基)、-S(O₂)-(視情況經取代之烷氧基)、-S(O₂)-視情況經取代之芳基氧基)、-S(O₂)-視情況經取代之雜芳基氧基)、-S(O₂)-(視情況經取代之雜環基氧基)及-S(O₂)-(視情況經取代之胺基)。

本文所用之術語「經取代」意指指定原子或基團上之任一或多個氫經所選指示基團代替，前提係不超過指定原子之正常化合價。在取代基係側氧基(亦即=O)時，原子上之2個氫可被代替。取代基及/或變量之組合僅在該等組合可產生穩定化合物或有用合成中間體時才容許存在。穩定化合物或穩定結構意欲暗示足夠穩健以經受自反應混合物分離且隨後可調配成至少具有實踐用途之藥劑之化合物。除非另外指定，否則取代基皆根據核心結構來命名。舉例而言，應理解，在(環烷基)烷基列示為可能取代基時，此取代基至核心結構之附接點位於烷基部分中。

除非另外明確定義，否則術語「經取代」烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基(包含(但不限於)二氫苯并噁嗪基、二氫喹啉基、二氫苯并二唑基、二氫吡啶基、噁嗪基、喹啉基、吡啶基、吡咯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并三唑基、喹啉基、喹唑啉基、嗎啉基、氮雜環丁基、吡咯啶基、噁烷基、吡啶基、噁唑基、六氫吡嗪基及噁嗪基)分別係指一或多個(例如最多5個，例如最多3個)氫原子由獨立地選自以下之取代基代替之烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基(包含(但不限於)二氫苯并噁嗪基、二氫喹啉基、二氫苯并二唑基、二氫吡啶基、噁嗪基、喹啉基、吡啶基、吡咯基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并三唑基、喹啉基、喹唑啉基、嗎啉基、氮雜環丁基、吡咯啶基、噁烷基、吡啶基、噁唑

基、六氫吡嗪基及噁嗪基)：-R^a、-OR^b、-O(C₁-C₂烷基)O- (例如亞甲基二氧基-)、-SR^b、胍、一或多個胍氫經低碳烷基代替之胍、-NR^bR^c、鹵基、氰基、側氧基(作為用於雜環烷基之取代基)、硝基、-COR^b、-CO₂R^b、-CONR^bR^c、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^bR^c及-NR^cSO₂R^a，

其中R^a係選自視情況經取代之C₁-C₆烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基及視情況經取代之雜芳基；

R^b係選自H、視情況經取代之C₁-C₆烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；且

R^c係選自氫及視情況經取代之C₁-C₄烷基；或

R^b及R^c及其所附接之氮形成視情況經取代之雜環烷基；且

其中每一視情況經取代之基團未經取代或獨立地經一或多個(例如一個、兩個或三個)獨立地選自以下之取代基取代：C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基、芳基、雜芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、雜芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄鹵代烷基-、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-C₁-C₄烷基-O-C₁-C₄烷基、-OC₁-C₄鹵代烷基、鹵基、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、側氧基(作為用於雜芳基之取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-

C₄烷基、-C(O)C₁-C₄苯基、-C(O)C₁-C₄鹵代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄鹵代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)及-NHSO₂(C₁-C₄鹵代烷基)。

術語「經取代醯基」係指基團(經取代烷基)-C(O)-、(經取代環烷基)-C(O)-、(經取代芳基)-C(O)-、(經取代雜芳基)-C(O)-及(經取代雜環烷基)-C(O)-，其中該基團經由羰基官能基附接至母體結構且其中經取代之烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基係如本文所闡述。

術語「經取代烷氧基」係指烷基組分經取代(亦即-O-(經取代烷基))之烷氧基，其中「經取代烷基」係如本文所闡述。

術語「經取代烷氧基羰基」係指基團(經取代烷基)-O-C(O)-，其中該基團經由羰基官能基附接至母體結構且其中「經取代烷基」係如本文所闡述。

術語「經取代芳基氧基」係指其中芳基組分經取代之芳基氧基(亦即-O-(經取代芳基))，其中「經取代芳基」係如本文所闡述。

術語「經取代雜芳基氧基」係指芳基組分經取代之雜芳基氧基(亦即-O-(經取代雜芳基))，其中「經取代雜芳基」係如本文所闡述。

術語「經取代環烷基氧基」係指環烷基組分經取代之環烷基氧基(亦即-O-(經取代環烷基))，其中「經取代環烷基」係如本文所闡述。

術語「經取代雜環烷基氧基」係指烷基組分經取代之雜環烷基氧基(亦即-O-(經取代雜環烷基))，其中「經取代雜環烷基」係如本文所闡述。

術語「經取代胺基」係指基團-NHR^d或-NR^dR^d，其中每一R^d獨立地係選自：羥基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經

取代之醯基、胺基羰基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環烷基、烷氧基羰基、亞磺醯基及磺醯基，條件係僅一個 R^d 可為羥基，且其中經取代之烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基分別係指一或多個(例如最多5個，例如最多3個)氫原子由獨立地選自以下之取代基代替之烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基： $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1-C_2\text{烷基})O-$ (例如亞甲基二氧基-)、 $-SR^b$ 、胍、一或多個胍氫經低碳烷基代替之胍、 $-NR^bR^c$ 、鹵基、氰基、硝基、 $-COR^b$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 及 $-NR^cSO_2R^a$ ，

其中 R^a 係視情況經取代之 C_1-C_6 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^b 係氫、視情況經取代之 C_1-C_6 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；且

R^c 係氫及視情況經取代之 C_1-C_4 烷基；或

R^b 及 R^c 及其所附接之氮形成視情況經取代之雜環烷基；且

其中每一視情況經取代之基團未經取代或獨立地經一或多個(例如一個、兩個或三個)獨立地選自以下之取代基取代： C_1-C_4 烷基、芳基、雜芳基、芳基- C_1-C_4 烷基-、雜芳基- C_1-C_4 烷基-、 C_1-C_4 鹵代烷基-、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C_1-C_4$ 烷基-OH、 $-OC_1-C_4$ 鹵代烷基、鹵基、-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基苯基})$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基苯基})$ 、氰基、硝基、側氧基(作為用於雜芳基之取代基)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ 烷基、-

CON(C₁-C₄ 烷基)(C₁-C₄ 烷基)、-CONH(C₁-C₄ 烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄ 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄ 烷基)C(O)(C₁-C₄ 烷基)、-N(C₁-C₄ 烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 苯基、-C(O)C₁-C₄ 鹵代烷基、-OC(O)C₁-C₄ 烷基、-SO₂(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄ 鹵代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄ 烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄ 烷基)、-NHSO₂(苯基)及-NHSO₂(C₁-C₄ 鹵代烷基)；且

其中視情況經取代之醯基、胺基羰基、烷氧基羰基、亞磺醯基及磺醯基係如本文所定義。

術語「經取代胺基」亦係指各自如上文所闡述之基團-NHR^d及NR^dR^d之N-氧化物。N-氧化物可藉由使用(例如)過氧化氫或間-氯過氧苯甲酸處理相應胺基來製備。熟習此項技術者熟習用於實施N-氧化之反應條件。

本文提供減少化學療法及放射療法之副效應之方法，該等副效應包含造血毒性、貧血、骨髓抑制、全部血球減少症、血小板減少症、嗜中性球減少症、淋巴球減少症、白血球減少症、口炎及脫髮，該方法包括向有需要之患者投與有效量之脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之步驟。本申請案提供增加有需要之患者中之嗜中性球計數及血小板計數之方法，其包括投與有效量之脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)。

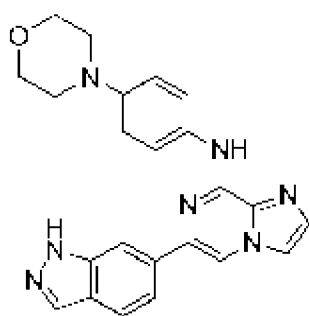
亦提供藉由投與脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)來治療及緩解骨髓抑制病症之方法。在某些實施例中，骨髓抑制係藉由投與一或多種骨髓抑制劑、例如抗癌藥所誘導。骨髓抑制包含嗜中性球減少症、全部血球減少症、血小板減少症、白血球減少症及貧血。在某些實施例中，提供治療患有溶血性貧血、再生障礙性貧血或單純紅細胞性貧血之患者之方法，其包

括投與有效量之SYKi之步驟。本申請案另外提供減小患有增殖性疾病(包含癌症及尤其造血惡性腫瘤)之患者中過量反應性氧物質之產生之方法。在某些實施例中，提供保護骨髓移植之人類接受者之骨髓中之移植細胞且刺激其增殖的方法，其中在骨髓移植之前，接受者已接受骨髓抑制量之抗癌藥，該製程包括向接受者投與有效量之SYKi。

在某些實施例中，本申請案提供藉由投與SYKi來治療化學療法或放射療法誘導之骨髓抑制之方法。在某些實施例中，本申請案提供增加接受化學療法或放射療法之患者中之血小板計數之方法，其包括投與有效量之SYKi之步驟。在某些實施例中，本申請案提供藉由投與有效量之SYKi來增加接受化學療法或放射療法之患者中之嗜中性球計數的方法。

在某些實施例中，投與SYKi以作為化學療法或放射療法之預治療劑，其中在開始化學療法或放射療法之前1天、2天、3天、4天、5天、6天、一週、兩週、三週、一個月或一個月以上投與SYKi。

在某些實施例中，本申請案提供治療由化學療法及放射療法誘導之骨髓抑制且增強經受化學療法之患者中之化學療法有效性並降低白血病負荷的方法。舉例而言，在開始化學療法或放射療法後，化學療法或放射療法可將患者中之嗜中性球或血小板計數減小10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。本文提供在完成化學療法後患者之嗜中性球或血小板計數有所增加之方法。舉例而言，嗜中性球或血小板計數可返回在開始包括投與有效量之SYKi、尤其化合物1 (亦稱為恩托替尼、ENTO或GS-9973)之化學療法或放射療法之前之計數的10%或20%內：



化合物1.

可在患者經受使用一或多種化學療法藥劑(例如DNA損害劑、抗生素劑、抗有絲分裂劑、類固醇糖皮質激素及其組合)之治療的同時投與脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)。DNA烷基化劑可選自(例如)放線菌素(actinomycin)、安吡啶(amsacrine)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、癌得星(Cytosan)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、異環磷醯胺(iphosphamide)、美法侖(melphalan)、雙氯乙基甲胺(merchlorehtamine)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、亞硝基脲(nitrosourea)、丙卡巴肼(procarbazine)、紫杉醇(taxol)、紫杉德(taxotere)、替尼泊昔(teniposide)、依託泊昔(etoposide)及三伸乙基硫基磷醯胺。抗生素化學療法藥劑可選自更生黴素(放線菌素D)、道諾黴素、多柔比星(阿德力黴素(adriamycin))、艾達黴素(idarubicin)、蒽環、米托蒽醌、博來黴素(bleomycin)、普卡黴素(plicamycin)(光輝黴素(mithramycin))及絲裂黴素。抗有絲分裂劑可選自長春花生物鹼(vinca alkaloid)及紫杉烷(taxane)、諾考達唑(nocodazole)、埃博黴素(epothilone)、諾維本(navelbine)及表鬼臼毒素(epidipodophyllotoxin)。長春花生物鹼可選自長春鹼(vinblastine)及長春新鹼(vincristine)或其衍生物。紫杉烷可選自太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel)或其衍

生物。另外，可將SYKi與第二藥劑組合投與患者，例如恩西地平(enasidenib)、地那西布(dinaciclib)化合物(美國專利公開案第2016/0193334號)、MK-3475、伏拉塞替(volasterib)、米哌妥林(midostaurin)、吉利替尼(gilteritinb)、奎紮替尼(quizartinib)、烏地西他濱(guadecitabine)、沙帕他濱(sapacitabine)、沃薩洛辛(vosaroxin)、維克奧斯(vyxeos)、奧佐米星(ozogamicin)、塔利林奈(talirlne)或IDH2抑制劑。

在某些實施例中，本申請案提供治療經診斷患有以下疾病或正接受針對以下疾病治療患者之骨髓抑制之方法：急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、骨髓增殖性白血病(MPL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、非何傑金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma) (NHL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldestrom's macroglobulinemia) (WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑色素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌及結腸癌。在某些實施例中，患者經診斷患有急性ALL、AML、CML、CLL、MPD、MM、NHL、MCL或DLBCL。

在某些實施例中，本申請案提供治療經診斷患有實體腫瘤或正接受針對實體腫瘤治療患者之骨髓抑制之方法，該實體腫瘤包含(但不限於)前列腺癌、胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、

卵巢癌、子宮頸癌、直腸癌、肝癌、腎癌、胃癌、皮膚癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑色素瘤、神經內分泌癌、CNS癌(例如神經母細胞瘤)、腦腫瘤(例如神經膠質瘤、退行性(anaplastic)寡樹突神經膠細胞瘤、成人多形性神經膠母細胞瘤及成人退行性星形細胞瘤)、骨癌或軟組織肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸癌、CNS癌、黑色素瘤、卵巢癌、腎癌、胰臟癌、前列腺癌或乳癌。

在某些實施例中，將SYKi投與接受一或多種選自以下之抗癌劑之患者：恩雜魯胺(enzalutamide)、阿比特龍(abiraterone)、乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、阿魯他胺(apalutamide)、紮來泰隆(galeterone)、奧拉帕尼(olaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、維利帕尼(veliparib)、蘆卡帕尼(rucaparib)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、酮康唑(ketozazole)、奧特羅那(orteronel)、非那雄胺(finasteride)、度他雄胺(dutasteride)、貝氯特來(bexlosteride)、艾宗特來(izonsteride)、妥羅雄脲(turosteride)、艾普斯特(episteride)、地塞米松(dexamethasone)、普賴松(prednisone)、柳菩林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、組胺瑞林(histrelin)、雌激素、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、螺內酯(spironolactone)、氟他胺(flutamide)、羥基氟他胺(hydroxyflutamide)、多西他賽、卡巴他賽(cabazitaxel)、西普魯塞-T (sipuleucel-T)、ODM-201、VT-464及EPI-506，其中該患者患有骨髓抑制。

在某些實施例中，將SYKi投與接受一或多種抑制或調節以下物質之活性之抗癌劑之患者：布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase)、脾酪胺酸激酶、細胞凋亡信號調控激酶、傑納斯激酶(Janus kinase)、離

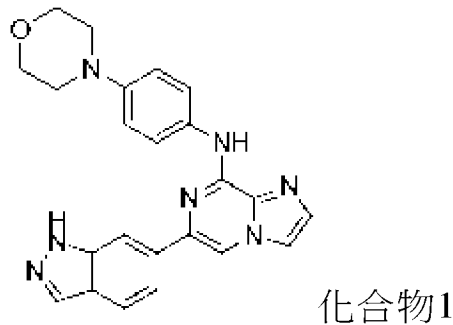
胺醯基氧化酶、離胺醯基氧化酶樣蛋白質、基質金屬肽酶、含有溴結構域之蛋白質、腺苷A2B受體、異檸檬酸酯去氫酶、絲胺酸/蘇胺酸激酶 TPL2、盤狀結構域受體、絲胺酸/蘇胺酸-蛋白質激酶、IKK、MEK、EGFR、組織蛋白去乙醯酶、蛋白質激酶 C或其任一組合。在某些實施例中，治療劑可選自PI3K (包含PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K α 、及/或泛-PI3K)抑制劑、JAK (傑納斯激酶，包含JAK1、JAK2及/或JAK3)抑制劑、SYK (脾酪胺酸激酶)抑制劑、BTK (布魯頓氏酪胺酸激酶)抑制劑、A2B (腺苷A2B受體)抑制劑、ACK (活化CDC激酶，包含ACK1)抑制劑、ASK (細胞凋亡信號調控激酶，包含ASK1)抑制劑、極光激酶(Aurora kinase)、BRD (含有溴結構域之蛋白質，包含BRD4)抑制劑、Bcl (B細胞 CLL/淋巴瘤，包含Bcl-1及/或Bcl-2)抑制劑、CAK (CDK活化激酶)抑制劑、CaMK (鈣調蛋白依賴性蛋白質激酶)抑制劑、CDK (細胞週期蛋白依賴性激酶，包含CDK1、2、3、4及/或6)抑制劑、CK (酪蛋白激酶，包含CK1及/或CK2)抑制劑、DDR (盤狀結構域受體，包含DDR1及/或DDR2)抑制劑、EGFR抑制劑、FXR (類法呢醇x受體)抑制劑、FAK (成簇黏附激酶)抑制劑、GSK (醣原合酶激酶)抑制劑、HDAC (組織蛋白去乙醯酶)抑制劑、IDO (吡啶胺2,3-二氧酶)抑制劑、IDH (異檸檬酸酯去氫酶，包含IDH1)抑制劑、IKK (1- κ -B激酶)抑制劑、KDM5 (離胺酸去甲基酶)抑制劑、LCK (淋巴球特異性蛋白質酪胺酸激酶)抑制劑、LOX (離胺醯基氧化酶)抑制劑、LOXL (離胺醯基氧化酶樣蛋白質，包含LOXL1、LOXL2、LOXL3、LOXL4及/或LOXL5)抑制劑、MTH (mut T同系物)抑制劑、MEK (促分裂原活化蛋白激酶激酶)抑制劑、基質金屬蛋白酶(MMP，包含MMP2及/或MMP9)抑制劑、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制劑、PD-

1 (程式性細胞死亡蛋白1)抑制劑、PD-L1 (程式性死亡-配體1)抑制劑、PDGF (血小板源生長因子)抑制劑、磷酸化酶激酶(PK)抑制劑、PLK (polo樣激酶，包含PLK1、2、3)抑制劑、蛋白質激酶(PK，包含蛋白質激酶A、B、C)抑制劑、STK (絲胺酸/蘇胺酸激酶)抑制劑、STAT (信號轉導及轉錄)抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸-蛋白質激酶抑制劑、TBK (tank-結合激酶)抑制劑、TLR (類鐸受體調節劑，包含TLR-1、TLR-2、TLR-3、TLR-4、TLR-5、TLR-6、TLR-7、TLR-8、TLR-9、TLR-10、TLR-11、TLR-12及/或TLR-13)抑制劑、TK (酪胺酸激酶)抑制劑、TPL2 (絲胺酸/蘇胺酸激酶)抑制劑、NEK9抑制劑、Abl抑制劑、p38激酶抑制劑、PYK抑制劑、PYK抑制劑、c-Kit抑制劑、NPM-ALK抑制劑、Flt-3抑制劑、c-Met抑制劑、KDR抑制劑、TIE-2抑制劑、VEGFR抑制劑、SRC抑制劑、HCK抑制劑、LYN抑制劑、FYN抑制劑、YES抑制劑、化學治療劑、免疫治療劑、放射治療劑、抗腫瘤劑、抗癌劑、抗增殖劑、抗纖維化劑、抗血管生成劑，其中該患者患有骨髓抑制。

在某些實施例中，組合投與SYKi與一或多種選自以下之其他藥物：皮質類固醇、糖皮質激素、鹽皮質激素、氫化可體松(hydrocortisone)、地塞米松、可體松(cortisone)、普賴松、普賴蘇濃(prednisolone)、甲基普賴蘇濃(methylprednisolone)、地塞米松、倍他米松(betamethasone)、去炎松(triamcinolone)、倍氯米松(beclometasone)、氟氫可體松(fludrocortisone)、氟氫可體松(fludrocortisone acetate)、去氧皮質固酮(deoxycorticosterone)、乙酸去氧皮質固酮(deoxycorticosterone acetate)或醛固酮(aldosterone)。在一實施例中，另一藥物係普賴松。

具有11q23/MLL異常之AML佔未選擇AML之2.8%且與單核球分化

密切有關，且具有極差預後。(Blood. 2003;102:2395-2402)。在某些實施例中，本申請案提供治療具有11q23/MLL異常之患者之白血病之方法，其包括向有需要之患者投與SYKi、尤其特定化合物1之步驟。在某些實施例中，具有11q23/MLL異常之患者經診斷患有AML或ALL。在某些實施例中，本申請案提供治療具有11q23/MLL異常之患者之AML之方法，其包括向有需要之患者投與SYKi、尤其化合物1之步驟：



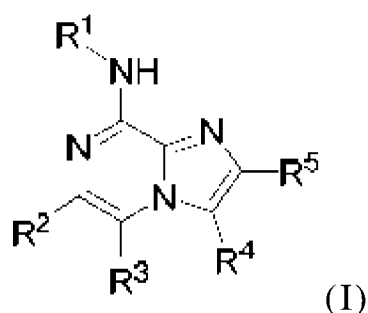
。在某些實施例中，本申請案提供測試患有11q23/MLL異常癌症之患者且向診斷為陽性或突變之患者投與SYKi之方法。在某些實施例中，癌症係白血病或淋巴瘤。可藉由常規診斷方法達成11q23/MLL重排，例如美國專利第6,121,419號中所闡述之方法。

在某些實施例中，本申請案提供保護有需要之患者中之造血細胞之方法，其包括投與SYKi之步驟。在某些實施例中，本申請案提供治療有需要之患者之獲得性骨髓衰竭之方法，其包括投與SYKi化合物、尤其選擇性SYKi、例如化合物1之步驟。在某些實施例中，骨髓衰竭與再生障礙性貧血有關。

脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)

在某些實施例中，下列SYKi化合物可用於本文所闡述之方法中。

式(I)之下列SYKi化合物揭示於美國專利第9,120,811號中，該專利之內容以引用方式併入本文中：



及其醫藥上可接受之鹽，其中

R^1 係經一或兩個選自以下之基團取代之苯基：

鹵基，

羥基，

羧基，

環烷基，其視情況經一或兩個選自羥基、低碳烷氧基及低碳烷基之基團取代，

雜環烷基，其視情況經一或兩個選自羥基、低碳烷氧基、低碳烷基、經羥基取代之低碳烷基、視情況經取代之胺基及側氧基之基團取代，

雜芳基，

胺基，其視情況經一或兩個選自低碳烷基、經鹵基取代之低碳烷基、經羥基取代之低碳烷基及經低碳烷氧基取代之低碳烷基之基團取代，

$-C(O)NR^6R^7$ ，其中 R^6 及 R^7 獨立地選自氫、低碳烷基、經羥基取代之低碳烷基、經視情況經取代之胺基取代之低碳烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基，或 R^6 及 R^7 與其所結合之氮一起形成視情況經一或兩個選自羥基、低碳烷基及經羥基取代之低碳烷基之基團取代之3員至7員雜環烷基環，

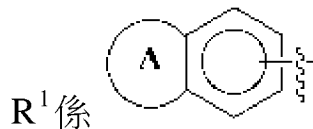
$-S(O)_2NR^6R^7$ ，其中 R^6 及 R^7 獨立地選自氫、低碳烷基、經羥基取代之低碳烷基、經視情況經取代之胺基取代之低碳烷基、環烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基，或 R^6 及 R^7 與其所結合之氮一起形成視情況經一或兩個選自

經基、低碳烷基及經經基取代之低碳烷基之基團取代之3員至7員雜環烷基環，條件係 R_6 及 R_7 中之至少一者不為氫，

低碳烷氧基，其視情況經一或兩個選自經基、低碳烷氧基、視情況經取代之胺基、羧基、胺基羰基及雜環烷基之基團取代，

雜芳基氧基，及

低碳烷基，其視情況經一或兩個選自經基、低碳烷氧基、鹵基、三氟甲基、視情況經取代之胺基及視情況經低碳烷基取代之雜環烷基之基團取代；或



，其中A係選自芳基、環烷基及雜環烷基，該等基團中之每一者具有5至7個環原子(包含與6員芳香族環共用之原子)且該等基團中之每一者視情況經取代；

R^2 係選自視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

R^3 係氫；

R^4 係氫；且

R^5 係氫。

提供下列化合物以用於本文所闡述之方法及組合物中(參見美國專利第9,120,811號)：N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(3-硝基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-{3-[(乙基胺基)甲基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[3-(三氟甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯

基)-6-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；3-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}苯甲脞；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；4-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}苯-1-磺醯胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-{4-[(乙基胺基)甲基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(4-氯苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(3-氯苯基)-N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-甲烷磺醯基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；4-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}苯甲脞；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(3,4-二氟苯基)-N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(4-氯-3-甲基苯基)-N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；3-{8-[(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}苯-1-磺醯胺；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(3-甲烷磺醯基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(4-氟-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(3-氯-4-甲基苯基)-N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(2-氟吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(5-甲基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(5-氯吡啶-3-基)-N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(嘧啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；1-{4-[(4-{8-[(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}苯基)甲

基]六氫吡嗪-1-基}乙烷-1-酮；1-{4-[(3-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}苯基)甲基]六氫吡嗪-1-基}乙烷-1-酮；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[3-(六氫吡嗪-1-基甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[4-(六氫吡嗪-1-基甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}苯基)乙醯胺；6-(3-胺基苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}苯基)乙醯胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(噁吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[4-(1H-咪唑-2-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(喹啉-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；6-(1,3-苯并噁嗪-5-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(1,3-苯并噁嗪-6-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}喹啉-2-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(噁吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；3-胺基-5-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-1-甲基-1,2-二氫吡啶-2-酮；6-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}喹啉-2-胺；6-(4-胺基苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(1H-1,3-苯并二唑-5-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[3-(1H-咪唑-5-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡

嗪-8-胺；7-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-3,4-二
氫-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-5-基)
咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[4-(1H-咪唑-5-基)苯
基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-6-
基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(1,3-苯并噁嗪-6-基)-N-(4-乙氧基-3-甲氧
基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[3-(1,3-噁唑-
2-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-甲基-
1H-1,3-苯并二唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；5-{8-[(3,4-二甲氧基苯
基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-1,2-二氫吡啶-2-酮；6-(1,3-苯并噁嗪-
5-基)-N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲
氧基苯基)-6-[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；(3-{[6-
(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)甲醇；5-{8-[(3,4-二甲
氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}吡啶-2-胺；N-(3,4-二甲氧基苯
基)-6-[3-(1,3-噁唑-2-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-[6-(1H-吡啶-6-
基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-胺；1-(4-{[6-
(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)乙醇；N-(3,4-二甲氧
基苯基)-6-[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；(5-{[6-(1H-
吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}-2-甲氧基苯基)甲醇；N-(3,4-二
甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基
苯基)-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-乙
氧基-3-甲氧基苯基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；
N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-
8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪

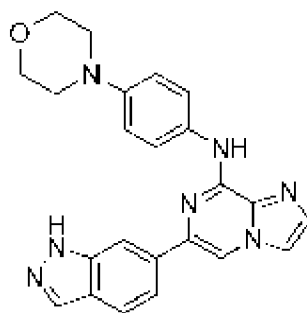
-8-胺；6-(1H-1,2,3-苯并三唑-6-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-{1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(1,3-苯并噁唑-5-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(1,3-苯并噁唑-6-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}喹啉-3-胺；2-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；5-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-1H-吡啶-3-胺；6-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-1H-1,3-苯并二唑-2-胺；6-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-2H,3H,4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮；6-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-2-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；6-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；7-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}喹啉-2-醇；2-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)-2-甲基丙烷-1-醇；6-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-1H-吡啶-3-胺；(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}-2-甲氧基苯基)甲醇；6-(2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-[6-(3-胺基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-胺；N-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-3-甲氧基苯基}-6-(1H-吡啶-6-基)

咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；3-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}-2-甲氧基苯氧基)丙烷-1-醇；6-(1H-吡啶-6-基)-N-[4-甲氧基-3-(吡咯啉-1-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；5-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}-2,3-二氫-1H-吡啶-2-酮；7-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}喹啉-2-醇；7-{8-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-1H,2H,3H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-2-酮；N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-胺；N-(2-氟-4-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(1H-吡啶-6-基)-N-[3-甲氧基-4-(吡咯啉-1-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并氧氮吡-7-胺；1-(4-{[6-(3-胺基-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)乙烷-1-醇；6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-胺；6-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}-2,3-二氫-1H-吡啶-2-酮；N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-{1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-6-基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-胺；6-{8-[(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}-1H-吡啶-3-胺；N-[6-(2-胺基喹啉-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-胺；2-甲基-2-(4-{[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-1-醇；6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-[6-(2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-3,4-二氫-

2H-1,4-苯并噁嗪-6-胺；(2-甲氧基-5-{[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)甲醇；6-(1H-吡啶-6-基)-N-{4-[2-甲基-1-(嗎啉-4-基)丙烷-2-基]苯基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-胺；7-{8-[(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)胺基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基}喹啉-2-醇；1-(4-{[6-(1,3-苯并噁嗪-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)乙烷-1-醇；6-(1H-1,2,3-苯并三唑-6-基)-N-[3-甲氧基-4-(丙烷-2-基氧基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；5-(8-{[3-甲氧基-4-(吡咯啶-1-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-1H-吡啶-3-胺；2-(4-{[6-(2-胺基喹啉-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；6-(1H-吡啶-6-基)-N-[3-甲氧基-4-(嗎啉-4-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；2-(4-{[6-(1,3-苯并噁嗪-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；6-(8-{[4-(2-羥基丙烷-2-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮；6-(1H-吡啶-6-基)-N-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(1H-吡啶-6-基)-N-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；2-(4-{[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；2-(4-{[6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；1-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}-2-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-醇；6-(1H-吡啶-6-基)-N-[4-(吡咯啶-1-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；1-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)吡咯啶-3-醇；2-(4-{[6-(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；2-(4-{[6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；

基)丙烷-2-醇；2-(4-{[6-(1,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；1-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-3-醇；2-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇 2-(4-{[6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；2-(4-{[6-(4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；2-(4-{[6-(2,3-二甲基-2H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；2-(4-{[6-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)丙烷-2-醇；N-[3-甲氧基-4-(嗎啉-4-基)苯基]-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(8-{[3-甲氧基-4-(嗎啉-4-基)苯基]胺基}咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)喹啉-2-胺；1-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)氮雜環丁烷-3-醇；1-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}-2-甲氧基苯基)吡咯啉-3-醇；6-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-N-[3-甲氧基-4-(嗎啉-4-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(1H-吡啶-6-基)-N-[4-(2-甲氧基丙烷-2-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-(4-乙氧基-3-甲氧基苯基)-6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-[3-甲氧基-4-(嗎啉-4-基)苯基]-6-(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；N-[4-(4-乙基六氫吡啶-1-基)-3-甲氧基苯基]-6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；及 1-(4-{[6-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基]胺基}苯基)-3-甲基六氫吡啶-3-醇。

在一實施例中，SYKi係具有下式之化合物1（亦稱為恩托替尼、ENTO或GS-9973）：

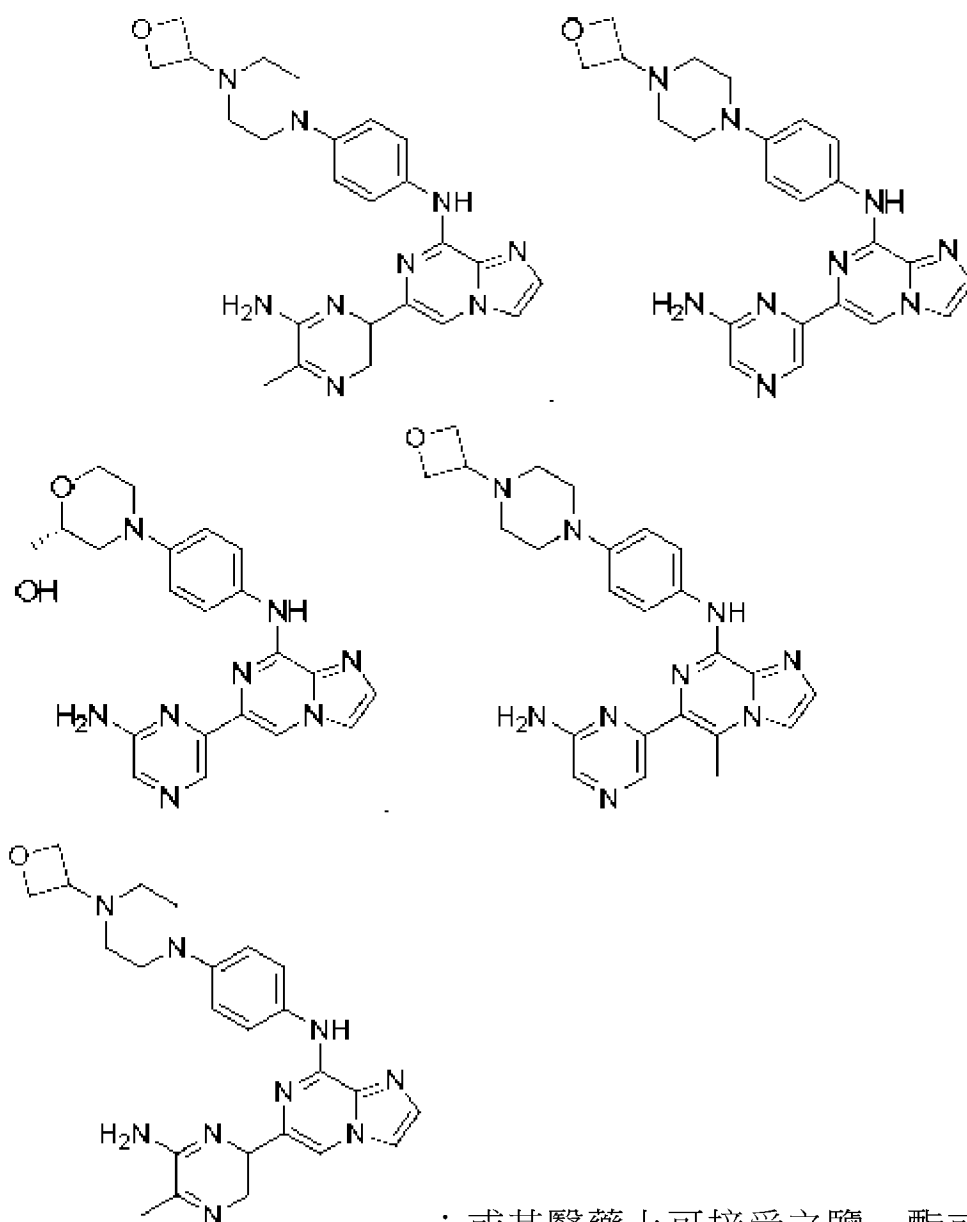


(化合物1)

或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之共晶體、醫藥上可接受之酯、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。在一實施例中，SYKi係上述化合物之雙-甲磺酸鹽。SYKi揭示於美國專利第8,455,493號、美國專利公開案第2015/0038504號、第2015/0038505號、第2015/0150881號中，該等專利之內容以引用方式併入本文中。

提供下列化合物以用於本文所闡述之方法及組合物中(參見美國專利第9,290,505號中，其內容以引用方式併入本文中)：6-(6-胺基-5-甲基吡嗪-2-基)-N-(4-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；6-(6-胺基吡嗪-2-基)-N-(4-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；(R)-(4-(4-((6-(6-胺基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)胺基)苯基)嗎啉-2-基)甲醇；6-(6-胺基吡嗪-2-基)-5-甲基-N-(4-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺；2-(5-((6-(6-胺基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)胺基)-2-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯氧基)乙醇；及2-((4-(4-((6-(6-胺基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)胺基)苯基)六氫吡嗪-1-基)甲基)丙烷-1,3-二醇；及2-(5-((6-(6-胺基-5-甲基吡嗪-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)胺基)-2-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯氧基)乙醇。

在一實施例中，SYKi係選自以下之化合物：



及

；或其醫藥上可接受之鹽、酯或衍生物。

提供下列化合物以用於本文所闡述之方法及組合物中(參見美國專利申請案第2011/0152273號)：6-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮；6-((1S,2R)-2-胺基環己基胺基)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮；6-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-7-氟-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮；順式-6-(2-胺基環己基胺基)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮；6-((3R,4R)-3-胺基四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-4-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-7-氟-1H-吡

咯並[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮；及6-((3R,4R)-3-胺基四氫-2H-吡喃-4-基胺基)-7-氟-4-(3-甲基異噻唑-5-基)-1H-吡咯並[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮或其醫藥上可接受之鹽。

提供下列化合物以用於本文所闡述之方法及組合物中(參見美國專利第9,376,441號，其全部內容以引用方式併入本文中)：(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-甲基-6-(4-嗎啉基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-氯-6-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(1-(第三丁基)-1H-吡啶-4基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(1-(第三丁基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-甲基-6-(4-嗎啉基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-氯-6-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-甲基-6-(4-嗎啉基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(1-(第三丁基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)-1-((R)-1-(4-甲氧基苯基)

乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-氯-6-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基氧基)乙基)-1-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-氯-6-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基氧基)乙基)-1-((R)-1-(4-甲氧基苯基)吡咯啉-2-酮)；(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-溴-6-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基氧基)乙基)-1-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-溴-6-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；4-(4-(4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸酯；(R)-4-((R)-1-((6-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮)；(R)-4-((R)-1-((6-(4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮)；(R)-4-((R)-1-((6-(4-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮)；4-(2-甲氧基-4-(4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯；(R)-4-((R)-1-((6-(3-甲氧基-4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮)；(R)-4-((R)-1-((6-(4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)-3-甲氧基苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮)；(R)-4-((R)-1-((6-(3-甲氧基-4-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮)；4-(4(3-甲基-4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯；(R)-4-((R)-1-((3-甲基-6-(4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)

吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-甲基-6-(4-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；4-(2-甲氧基-4-(3-甲基-4((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯；(R)-4-((R)-1-((6-(3-甲氧基-4-(六氫吡嗪-1-基)苯基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6(4(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)-3-甲氧基苯基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(3-甲氧基-4-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(3-甲氧基-4-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；6-氯-4-((R)-1-((R)-1-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲脞；6-(3,4-二甲氧基苯基)-4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲脞；6-(4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲脞；6-(4-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基)-4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲脞；6-(4-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯基)-4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲脞；(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((S)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-3H-咪唑并

[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-環丙基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-(二氟甲基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4((R)-1-(3-甲基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)甲基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-2-環丙基-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-甲基-6-(4-嗎啉基苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-異丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；4-(3-甲基-4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；(4R)-4-((1R)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-2,3-二甲基-3a,7a-二氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(環氧丙烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-(2,2-二氟乙基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；2-甲氧基-5-(3-甲基-4-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈2-甲氧基-5-(3-

甲基-4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯甲腈；(R)-4-((R)-1-(3-甲基-6-苯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-甲基-6-(3-嗎啉基苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(2-第三丁基噻唑-4-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-甲基-6-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二側氧基-1,5-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(3-甲基-6-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(2-第三丁基噻唑-5-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-環己烯基-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；-4-(3-甲基-4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)-3H-咪唑并[4,5-c]-吡啶-6-基)吡啶-2(1H)-酮；7-(3-甲基-4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3,4-二氫苯并[f][1,4]氧氮吡-5(2H)-酮；(R)-4-((R)-1-(3-甲基-6-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-甲基-6-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-甲基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-

((3-甲基-6-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)-3-H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-甲基-6-(4-(4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)丙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((S)-1-((6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)-2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-甲基-6-(4-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(4-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)苯基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-7-((R)-1-((3-(二氟甲基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)-5-氮雜螺[2,4]庚烷-4-酮；N,N-二甲基-4-(3-甲基-4-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)苯磺醯胺；(R)-4-((R)-1-((3-(二氟甲基)-6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((3-環丙基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；及(R)-4-((R)-1-((6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-異丙基-2-甲基-3-H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(第三丁基)-1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-甲基-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)-1,2-二甲基-1H-苯并

[d]-咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(6-胺基吡啶-2-基)-1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(5-(4-嗎啉基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(5-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(4R)-4-((1R)-1-((5-(5-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-2-基)-1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1-(環氧丙烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(1-(第三丁基)-1H-吡啶-4-基)-1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1-(1-羥基-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1-(1-(環氧丙烷-3-基)六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(3-氟-4-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡啶-1-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；5-(1-環丙基-7-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)-1H-苯并[d]

咪唑-5-基)-2-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯甲腈；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(5-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1yl)吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(6-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)噁嗪-3-基)-1-H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(3,3-二甲基二氫吲哚-6-基)1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-苯基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1-甲基-1-H-吲唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(噻唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(2-(2-羥基丙烷-2-基)噻唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(2-甲基噻唑-4基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H 吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-

7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(4-(第三丁基)噻唑-2-基)-1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(2-(四氫-2H-吡喃-4-基)噻唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(1-(第三丁基)-1H-吡唑-3-基)-1-環丙基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(2-甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(5-甲基噻唑-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；及(R)-4-((R)-1-((1-環丙基-5-(2-甲基-2H-1,2,3,-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(1-(第三丁基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(1-(第三丁基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基苯并[d]噻唑-7-基)

氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(1-異丙基-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(5-嗎啉基吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；4-(6-(7-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-5-基)吡啶-3-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯；(R)-4-((R)-1-((5-(5-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(5-(4-乙醯基六氫吡嗪-1-基)吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(5-(4-(四氫-2H-吡喃-4-基)六氫吡嗪-1-基)吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(4-(4-(環氧丙烷-3-基)六氫吡嗪-1-基)苯基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(4-嗎啉基苯基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(3,4-二甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；4-(4-(7-((R)-1-((R)-5-側氧基吡咯啉-3-基)乙氧基)苯并[d]噻唑-5-基)苯基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯；(R)-4-((R)-1-([4,5'-二苯并[d]噻唑]-7'-基氧基)乙基)吡咯啉-2-酮, (S)-4-((S)-1-((5-(2-(第三丁基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；及(R)-4-((R)-1-((5-(1-甲基-1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-5-基)苯并[d]噻唑-7-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-(6-(苯并[d]噻唑-4-基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；(R)-4-((R)-1-((6-(苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3H-咪唑并

[4,5-c]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮；及(R)-4-((R)-1-((3-甲基-6-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c-]吡啶-4-基)氧基)乙基)吡咯啉-2-酮。

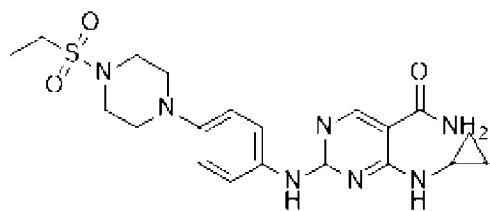
提供下列化合物以用於本文所闡述之方法及組合物中(參見美國專利第9,359,375號)：4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-2-(間甲苯基胺基)苯甲醯胺；4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基胺基)苯甲醯胺；4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-2-(4-氟苯基胺基)苯甲醯胺；4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-2-(3,5-二甲基苯基胺基)苯甲醯胺；2-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基胺基)-4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)苯甲醯胺；4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-2-(3-苯基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-4-甲基-1-側氧基戊烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基-胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-甲基-1-側氧基丁烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-4-甲基-1-側氧基戊烷-2-基胺基)-2-(5-甲基異噻唑-3-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-4-甲基-1-側氧基戊烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基-3-苯基丙烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-(苄基氧基)-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-環己基-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(2-

胺基-2-側氧基-1-苯基乙基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；
(R)-4-(1-胺基-4-甲基-1-側氧基戊烷-2-基胺基)-2-氟-6-(3-甲基異噻唑-5-
基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-4-甲基-1-側氧基戊烷-2-基胺基)-5-氟-
2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-5-
氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(2-胺基-1-環己基-2-側氧
基乙基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-4-甲基
-1-側氧基戊烷-2-基胺基)-3-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；
(R)-4-(1-胺基-1-側氧基-3-苯基丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-
基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-環丙基-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-5-氟
-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基丁烷-2-基
胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-(4-氟
苯基)-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯
胺；(R)-4-(1-胺基-3-(4-羥基苯基)-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲
基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(2-胺基-3-甲氧基丙基胺基)-2-(3-甲
基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(S)-4-(2-胺基丁基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-
5-基胺基)苯甲醯胺；(S)-4-(2-胺基丙基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)
苯甲醯胺；(S)-4-(2-胺基-4-甲基戊基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯
甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基丁烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺
基)-苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基丁烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-
5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-環丙基-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-2-
(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-(4-甲氧基苯基)-1-
側氧基丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-
(1-胺基-3-(3-氟苯基)-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-

基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基-3-(吡啶-4-yl)丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-甲氧基-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；6-(順式-2-胺基環己基胺基)-4-(3-甲苄胺基)菸鹼醯胺；6-(環戊基胺基)-4-(4-嗎啉基苄基胺基)菸鹼醯胺；4-(4-胺甲醯基苄基胺基)-6-(環戊基胺基)菸鹼醯胺；4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-5-氟-2-(3-苄基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；4-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-(2-氟苄基)-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；4-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基胺基)-6-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)菸鹼醯胺；6-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-4-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)菸鹼醯胺；(R)-4-(2-胺基-1-環丙基-2-側氧基乙基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)-4-(2-側氧基氮雜環庚烷-3-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-(1H-吡啶-3-基)-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；4-(1-胺基-4,4,4-三氟-1-側氧基丁烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基-3-(噻吩-2-基)丙烷-2-基胺基)-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基-3-(4-(吡啶-4-基)苄基)丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(3-(4-(1H-咪唑-1-基)苄基)-1-胺基-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基

異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基-3-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-(4-(甲基磺醯基)苯基)-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-1-側氧基-3-(4-(吡啶-3-基)苯基)丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；(R)-4-(1-胺基-3-環丙基-1-側氧基丙烷-2-基胺基)-5-氟-2-(3-苯基異噻唑-5-基胺基)苯甲醯胺；6-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-4-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基胺基)菸鹼醯胺；及6-((1R,2S)-2-胺基環己基胺基)-4-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基胺基)菸鹼醯胺。

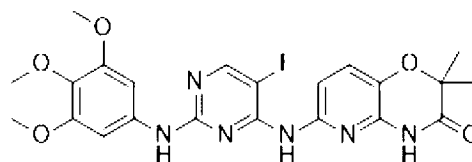
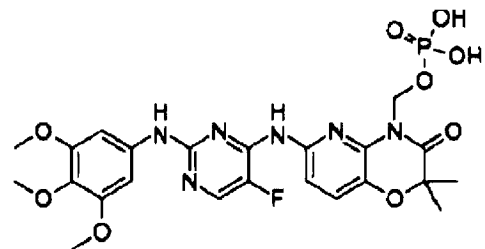
在一實施例中，SYKi係具有下式之化合物：



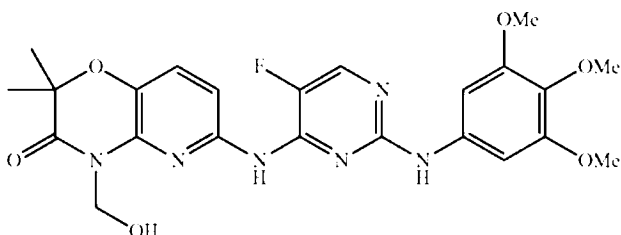
或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受

之共晶體、醫藥上可接受之酯、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

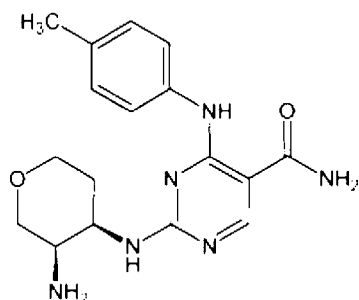
提供下列化合物以用於本文所闡述之方法及組合物中(參見美國專利第7,435,814號及第8,227,455號)：



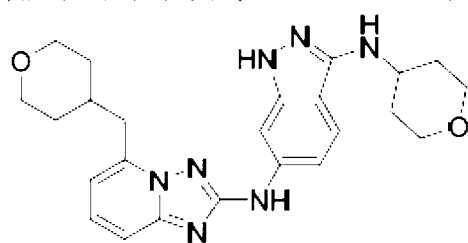
或



提供下列化合物以用於本文所闡述之方法及組合物中(參見美國專利第8,470,835號)：



下列SYKi化合物(CC-509)揭示於Ferguson等人(PLOS ONE, 2016年1月)及美國專利第8,470,835號中：



提供下列吡啶并吡嗪SYKi化合物以用於本文所闡述之方法及組合物中(參見美國專利公開案第2016/0002221號及第2015/0307491號，其內容以引用方式併入本文中)：(2S)-2-[[[7-[4-(1-乙醯基-3-氮雜環丁基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲酸1,1-二甲基乙基酯；(2S)-2-[[[7-[4-(3-氮雜環丁基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲酸1,1-二甲基乙基酯；N-[[[(2S)-2-[[[7-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]磺醯基]-胺基甲酸1,1-二甲基乙基酯；(2S)-2-[[[7-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯基異氰酸酯；5-[(2S)-2-嗎啉基甲氧基]-7-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-乙酮；(4S)-4-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-1-[(1S)-1-苯基乙基]-2-吡咯啉酮；7-

(3,4-二甲氧基苯基)-5-[(2S)-2-嗎啉基甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；(2S)-2-[[[7-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲酸1,1-二甲基乙基酯；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉乙烷胺；2-[2-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]乙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮；4-[5-[(2S)-4-(乙基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-N,N-二甲基-苯胺；N,N-二甲基-4-[5-[(2S)-2-嗎啉基甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲酸1,1-二甲基乙基酯；3-氯-1-[(2S)-2-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-1-丙酮；5-[(2S)-2-嗎啉基甲氧基]-7-[4-(4-嗎啉基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；(2S)-2-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲酸1,1-二甲基乙基酯；4-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]-苯甲酸；4-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]-苯甲酸甲基酯；4-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]-環己酮；(6S)-6-[[[7-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-甲基-3-嗎啉酮； α,α -二甲基-4-[5-[(2S)-4-甲基-5-側氧基-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯乙腈；(6S)-4-甲基-6-[[[7-[4-[1-(甲基磺醯基)-4-六氫吡啶基]苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-3-嗎啉酮；(6S)-6-[[[7-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-甲基-3-嗎啉酮；(6S)-4-甲基-6-[[[7-[4-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-3-嗎啉酮；(6S)-4-甲基-6-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-

基]氧基]甲基]-3-嗎啉酮；(2S)-2-[[[7-[4-(1-乙醯基-3-氮雜環丁基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-乙醯基-3-氮雜環丁基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；(2S)-2-[[[7-[4-(1-氧基環丁基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(1-氧基環丙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；7-[4-(1-甲基乙基)苯基]-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；(4S)-4-[[[7-[4-[1-(甲基磺醯基)-4-六氫吡啶基]苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-2-吡咯啉酮；(2S)-2-[[[7-(1H-吡啶-5-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺； α -甲基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯甲醇；7-[4-(4-嗎啉基)苯基]-5-[(3R)-3-吡咯啉基氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；(4R)-4-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-2-吡咯啉酮；(4S)-4-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-甲基苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-2-吡咯啉酮；(4S)-4-[[[7-[4-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-2-吡咯啉酮；(4S)-4-[[[7-[3-甲基-4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-2-吡咯啉酮；(4S)-4-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-2-吡咯啉酮；(4S)-4-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-2-吡咯啉酮；1-氮雜環丁基[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-甲酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-[甲基(1-

甲基乙基)胺基]苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙
酮；(2S)-2-[[[7-(3,4-二氫-1,1-二甲基-1H-2-苯并吡喃-6-基)吡啶并[3,4-b]
吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-(1,3-二氫-1,1-二甲基-
5-異苯并呋喃基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；
(2S)-2-[[[7-[4-(1-氰基環丁基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-
4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(1-乙基-1-羥丙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪
-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(1-氰基環丙基)苯基]吡
啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(1,1-二
甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-
2-[[[7-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-
4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[(1S)-1-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡
嗪-5-基]氧基]乙基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[(1R)-1-[[7-[4-(二甲基胺基)
苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]乙基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-
(2,3-二氫-1-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎
啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-(1,2,3,4-四氫-1-甲基-6-喹啉基)吡啶并[3,4-b]吡嗪
-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-氟苯基]
吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(1-甲
基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-
[[[7-[3-氯-4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎
啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-甲基苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-
5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并
[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；[(2S)-2-[[[7-[4-(甲基胺基)
苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基][(3S)-1-甲基-3-吡咯

啉基]-甲酮；N'-[2-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]乙基]-N,N-二甲基-磺醯胺；N'-[2-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]乙基]-N,N-二甲基-脲；N-[2-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]乙基]-N,N-二甲基-脲；N-[2-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]乙基]-乙醯胺；2-[[2-[[[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]磺醯基]乙基]甲基胺基]-乙腈；(3S)-1-[2-[[[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]磺醯基]乙基]-3-吡咯啉醇；(3R)-1-[2-[[[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]磺醯基]乙基]-3-吡咯啉醇；N,N-二甲基-4-[5-[[[(2S)-4-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]磺醯基]-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；四氫-4-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-2H-吡喃-4-醇；N-[1-甲基-1-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]乙基]-乙醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(1-羥基環丁基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；7-(3,4-二氫-1,1-二甲基-1H-2-苯并吡喃-6-基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[(2S)-2-[[[7-(3,4-二氫-1,1-二甲基-1H-2-苯并吡喃-6-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；7-(1,3-二氫-1,1-二甲基-5-異苯并呋喃基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[(2S)-2-[[[7-(1,3-二氫-1,1-二甲基-5-異苯并呋喃基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[4-

[5-[(2S)-4-乙醯基-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-環丁烷甲腈；(2S)-2-[[[7-[4-(1-乙基-1-羥丙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；1-[4-[5-[(2S)-4-乙醯基-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-環丙烷甲腈；(2S)-2-[[[7-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；7-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-5-[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；(2S)-2-[[[7-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[(1S)-1-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]乙基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[(1R)-1-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]乙基]-4-嗎啉磺醯胺；N,N-二甲基-4-[5-[(1S)-1-[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]乙氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；(2S)-2-[(1S)-1-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]乙基]-N-甲基-4-嗎啉甲醯胺；1-[(2S)-2-[(1S)-1-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]乙基]-4-嗎啉基]-乙酮；N,N-二甲基-4-[5-[(1R)-1-[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]乙氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；(2S)-2-[(1R)-1-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]乙基]-N-甲基-4-嗎啉甲醯胺；1-[(2S)-2-[(1R)-1-[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]乙基]-4-嗎啉基]-乙酮；(2S)-2-[[[7-(2,3-二氫-1-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶

并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-(1,2,3,4-四氫-1-甲基-6-喹啉基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-(1,2,3,4-四氫-1-甲基-6-喹啉基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-甲基苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-1-丙酮；(2S)-1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-甲基苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2-羥基-1-丙酮；(2R)-1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-甲基苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2-羥基-1-丙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-1-丙酮；(2S)-1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2-羥基-1-丙酮；(2R)-1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2-羥基-1-丙酮；2-羥基-1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；(2S)-2-[[[7-[4-(1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-氟苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉甲醯胺；7-[4-(1-甲基乙基)苯基]-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；(2S)-N-甲基-2-[[[7-[4-(1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2-羥基-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2,2-二氟-1-丙酮；(2S)-2-[[[7-[3-氯-4-(二甲基

胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉甲醯胺；
 (2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-甲基苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲
 基]-N-甲基-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-
 b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N,N-二甲基-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-(3,4-二
 甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉甲醯胺；
 (2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-
 甲基-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪
 -5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶
 并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉乙烷磺醯胺；(2S)-2-[[[7-
 [4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉
 丙烷醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧
 基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉乙醯胺；2-[[[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡
 啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]磺醯基]-N-甲基-乙醯胺；環
 戊基[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲
 基]-4-嗎啉基]-甲酮；1-[[[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]
 吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]羰基]-環丙烷甲腈；(2,2-二氟環丙
 基)[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲
 基]-4-嗎啉基]-甲酮；[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡
 嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基][(3S)-四氫-3-呋喃基]-甲酮；N,N-二甲基-
 4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯
 胺；4-[5-[[[(2S)-4-[[[(3-氟苯基)甲基]磺醯基]-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并
 [3,4-b]吡嗪-7-基]-N,N-二甲基-苯胺；N,N-二甲基-4-[5-[[[(2S)-4-(3-吡啶
 基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；4-[5-[[[(2S)-

4-(環己基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-N,N-二甲基-苯胺；4-[5-[(2S)-4-(環丙基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-N,N-二甲基-苯胺；N,N-二甲基-4-[5-[(2S)-4-[(1-甲基乙基)磺醯基]-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；4-[5-[(2S)-4-(乙基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-N,N-二甲基-苯胺；[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基](1-甲基-1H-吡啶-4-基)-甲酮；[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-1H-咪唑-2-基-甲酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-3-(1H-咪唑-1-基)-1-丙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2-(1H-咪唑-5-基)-乙酮；5-[(2S)-4-(環丙基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[4-(4-嗎啉基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；5-[(2S)-4-[(1-甲基乙基)磺醯基]-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[4-(4-嗎啉基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-側氧基-4-嗎啉戊腈；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2-(3-吡啶基)-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-3-(3-吡啶基)-1-丙酮；[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-3-吡啶基-甲酮；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-側氧基-4-嗎啉丁腈；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-側氧基-4-嗎啉丙腈；[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基](順式-4-羥

基環己基)-甲酮；[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基](反式-4-羥基環己基)-甲酮；[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基](四氫-2H-吡喃-4-基)-甲酮；[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基][(3R)-四氫-3-呋喃基]-甲酮；(3,3-二氟環丁基)[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-甲酮；2-環丙基-1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；環丙基[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-甲酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2-甲基-1-丙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；5-[(2S)-4-[(2-甲氧基乙基)磺醯基]-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[4-(4-嗎啉基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；N,N-二甲基-2-[(2S)-2-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]磺醯基]-乙烷胺；(2S)-2-[[[7-[4-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；2,2-二氟-1-[(2S)-2-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；3-(二甲基胺基)-1-[(2S)-2-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-1-丙酮；2-[2-甲氧基-4-[5-[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯氧基]-N,N-二甲基-乙烷胺；7-[4-[1-(2-甲氧基乙基)-

4-六氫吡啶基]苯基]-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；4-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡啶乙醇；5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[4-[1-(甲基磺醯基)-4-六氫吡啶基]苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[(2S)-2-[[[7-(4-氟-3,4-二氫-1,1-二甲基-1H-2-苯并吡喃-6-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；7-(4-氟-3,4-二氫-1,1-二甲基-1H-2-苯并吡喃-6-基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[3-甲基-3-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-1-氮雜環丁基]-乙酮； α,α -二甲基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯乙酸；7-[4-(3-甲基-3-環氧丙烷基)苯基]-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；(2S)-2-[[[7-[4-(1-羥基環丁基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-羥基環丁基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-環丁醇；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-胺基-2-甲基丙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮； α,α -二甲基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯乙醇； α -(1-甲基乙基)-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯甲醇；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-羥基-2-甲基丙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-羥基-2,2-二甲基丙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮； α -(1,1-二甲基乙基)-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡

嗪-7-基]-苯甲醇；1-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-環丁烷甲腈；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-甲氧基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮； α,α -二乙基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯甲醇；1-[(2S)-2-[[[7-[4-[2-羥基-1-(羥甲基)-1-甲基乙基]苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-環丙烷甲腈； α,α -二甲基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯乙醇；N,N-二甲基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯乙烷胺；1-[(2S)-2-[[[7-[4-[1-(二甲基胺基)乙基]苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-乙基-1-羥丙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-甲氧基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；7-[4-(1-甲氧基-1-甲基乙基)苯基]-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(2-胺基-1,1-二甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；(2S)-2-[[[7-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉甲醯胺；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；(2S)-2-[[[7-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉磺醯

胺；N-甲基-N-[[4-[5-[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]甲基]-乙醯胺；5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[4-(4-嗎啉基甲基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[(2S)-2-[[[7-[4-[(二甲基胺基)甲基]苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；(2S)-2-[[[7-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉甲醯胺；4-[5-[(2S)-4-乙醯基-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]- α,α -二甲基-苯乙腈；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-胺基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮； α,α -二甲基-4-[5-[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯甲胺； α,α -二甲基-4-[5-[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯乙醯胺；7-[4-(1,1-二氟乙基)苯基]-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；(2S)-2-[[[7-(4-乙基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉甲醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-甲基苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉磺醯胺； α,α -二甲基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯甲醇；N,N-二甲基-5-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-2-吡啶胺；7-(2,3-二氫-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪； α,α -二甲基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯乙腈；(2S)-2-[[[7-(1H-吡啶-5-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-N-甲基-4-嗎啉甲醯胺；7-(1H-吡啶-5-基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎

啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[(2S)-2-[[[7-(2,3-二氫-1-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-甲基苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；1-[(2S)-2-[[[7-[3-甲基-4-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-(1,2,3,4-四氫-1-甲基-6-喹啉基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[3-甲基-4-(1-六氫吡嗪基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；1-[(2S)-2-[[[7-[6-(二甲基胺基)-5-甲基-3-吡啶基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；5-[5-[[[2S)-4-乙醯基-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-1,3-二氫-1-甲基-2H-吡啶-2-酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(4-六氫吡啶基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3,5-二甲基苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-甲基苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-甲氧基-3-(1-甲基乙氧基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-(3,4-二氫-4-甲基-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[3-甲氧基-4-(1-甲基乙氧基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[3-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-(3-甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-

基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-[(1-甲基乙基)胺基]苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[3-氯-4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-氟苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；N,N,2-三甲基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；1-[(2S)-2-[[[7-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二乙基胺基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；N,N-二甲基-2-[3-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯氧基]-乙烷胺；N-甲基-2-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯氧基]-乙醯胺；1-[4-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡嗪基]-乙酮；5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-(3,4,5-三甲氧基苯基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；N,N-二乙基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；1-[(2S)-2-[[[7-[4-[(2-甲氧基乙基)胺基]苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-(6-嗶啉基)-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-(1,3-苯并二側氧基1-5-基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；2-氯-N,N-二甲基-4-[5-

[[*(2S)*-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-7-基]-苯胺；
7-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-5-[[*(2S)*-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡
啶并[3,4-*b*]吡嗪；1-[[*(2S)*-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪
-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2,2-二氟-乙酮；(*2S*)-*N,N*-二甲基-2-[[[7-[4-
(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(*2S*)-
N-甲基-2-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-
嗎啉磺醯胺；1-[4-[4-[5-[[*(2S)*-4-乙醯基-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-*b*]
吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡啶基]-乙酮；2-氟-*N,N*-二甲基-4-[5-[[*(2S)*-4-
(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-7-基]-苯胺；2-氟-*N*-
甲基-4-[5-[[*(2S)*-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-7-
基]-苯胺；[[*(2S)*-2-[[[7-[4-(甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]
甲基]-4-嗎啉基][*(2R)*-四氫-2-呋喃基]-甲酮；[[*(2S)*-2-[[[7-[4-(甲基胺基)
苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基][*(3S)*-四氫-3-呋喃
基]-甲酮；1-[[*(2S)*-2-[[[7-[4-[4-(2-羥乙基)-1-六氫吡嗪基]苯基]吡啶并
[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[[*(2S)*-2-[[[7-[4-(4-甲氧
基-1-六氫吡啶基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙
酮；1-[[*(2S)*-2-[[[7-[4-(甲基胺基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲
基]-4-嗎啉基]-乙酮；7-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-5-[[*(2S)*-4-(甲基磺醯基)-
2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-*b*]吡嗪；4-[5-[[*(2S)*-4-(甲基磺醯基)-2-嗎
啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-7-基]-苯甲脞；7-(4-氟苯基)-5-[[*(2S)*-4-
(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-*b*]吡嗪；7-(3,4-二甲氧基苯
基)-5-[[*(2S)*-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-*b*]吡嗪；5-
[[*(2S)*-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-

吡啶-4-基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-(4-甲基苯基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-(4-氯苯基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-(4-甲氧基苯基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[4-(1-吡咯啶基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；N-甲基-4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[4-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡啶基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(二甲基胺基)-3-氟苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-2,2-二氟-乙酮；7-[4-(4-甲氧基-1-六氫吡啶基)苯基]-5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；(2S)-2-[[[7-[4-(1-吡咯啶基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；(2S)-2-[[[7-[4-(1-六氫吡啶基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉磺醯胺；4-[4-[5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡嗪乙醇；5-[[[(2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[4-[4-(甲基磺醯基)-1-六氫吡嗪基]苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[(2S)-2-[[[7-[4-[4-(乙基磺醯基)-1-六氫吡嗪基]苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-

基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；1-[(2S)-2-[[[7-[4-[1-(乙基磺醯基)-4-六
氫吡啶基]苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮； α,α -
二甲基-1-[4-[5-[[2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡
嗪-7-基]苯基]-4-六氫吡啶甲醇；5-[[2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧
基]-7-[4-(1-六氫吡啶基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-[4-(4,4-二氟-1-六氫
吡啶基)苯基]-5-[[2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]
吡嗪；7-[4-[(2R,6S)-2,6-二甲基-4-嗎啉基]苯基]-5-[[2S)-4-(甲基磺醯
基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-[4-(2-甲基-4-嗎啉基)苯基]-
5-[[2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[(2S)-
2-[[[7-[4-(4-乙基-1-六氫吡嗪基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲
基]-4-嗎啉基]-2,2-二氟-乙酮；2,2-二氟-1-[(2S)-2-[[[7-[4-(4-甲基-1-六氫
吡嗪基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；2,2-二
氟-1-[(2S)-2-[[[7-[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]
甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；5-[[2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[4-
(1-六氫吡嗪基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-[4-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)苯
基]-5-[[2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；5-
[[2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[4-(4-嗎啉基)苯基]-吡啶并
[3,4-b]吡嗪；5-[[2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-7-[4-(四氫-2H-
吡喃-4-基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；5-[[2S)-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]
甲氧基]-7-[4-(4-六氫吡啶基)苯基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；2,2-二氟-1-[(2S)-
2-[[[7-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-
4-嗎啉基]-乙酮；7-[4-(1-甲基-4-六氫吡啶基)苯基]-5-[[2S)-4-(甲基磺醯
基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]-5-

[[*(2S)*]-4-(甲基磺醯基)-2-嗎啉基]甲氧基]-吡啶并[3,4-*b*]吡嗪；2,2-二氟-1-[[*(2S)*]-2-[[[7-[4-(1-六氫吡嗪基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-嗎啉基]-乙酮；2-[[[7-[4-[1-(甲基磺醯基)-4-六氫吡啶基]苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-3-嗎啉酮；2-[[[7-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-3-嗎啉酮；2-[[[7-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-4-甲基-3-嗎啉酮；4-甲基-2-[[[7-[4-[1-(甲基磺醯基)-4-六氫吡啶基]苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-3-嗎啉酮；5-[[[7-[4-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-2-六氫吡啶酮；5-[[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]甲基]-2-六氫吡啶酮；4-[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-5-基]氧基]-苯甲醯胺；7-[4-[[*(2R,6S)*]-2,6-二甲基-4-嗎啉基]苯基]-5-[[*(3R)*]-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-*b*]吡嗪； α, α -二甲基-1-[4-[5-[[*(3R)*]-四氫-3-呋喃基]氧基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-7-基]苯基]-4-六氫吡啶甲醇；4-[4-[5-[[*(3R)*]-四氫-3-呋喃基]氧基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡啶乙醇；5-[[*(3R)*]-四氫-3-呋喃基]氧基]-7-[4-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯基]-吡啶并[3,4-*b*]吡嗪；7-[3-甲基-4-[4-(甲基磺醯基)-1-六氫吡嗪基]苯基]-5-[[*(3R)*]-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-*b*]吡嗪；1-[4-[2-甲基-4-[5-[[*(3R)*]-四氫-3-呋喃基]氧基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡嗪基]-乙酮；7-[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]-5-[[*(3R)*]-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-*b*]吡嗪；7-[3-氟-4-(4-嗎啉基)苯基]-5-[[*(3R)*]-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-*b*]吡嗪；7-[3-甲基-4-(4-嗎啉基)苯基]-5-[[*(3R)*]-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-*b*]吡嗪；1-[4-[4-[5-[[*(3R)*]-四氫-2*H*-吡喃-3-基]氧基]吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡啶基]-乙

酮；7-[4-(4-六氫吡啶基)苯基]-5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-[4-[1-(甲基磺醯基)-4-六氫吡啶基]苯基]-5-[[3R)-四氫-2H-吡喃-3-基]氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-[4-[4-(甲基磺醯基)-1-六氫吡嗪基]苯基]-5-[[3R)-四氫-2H-吡喃-3-基]氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[4-[4-[5-[[3R)-四氫-2H-吡喃-3-基]氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡嗪基]-乙酮；7-[4-[1-(甲基磺醯基)-4-六氫吡啶基]苯基]-5-[(四氫-2-呋喃基)甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-[4-[1-(甲基磺醯基)-4-六氫吡啶基]苯基]-5-[(四氫-2H-吡喃-2-基)甲氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；N,N-二甲基-4-[5-[(四氫-2-呋喃基)甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；N,N-二甲基-4-[5-[(四氫-2H-吡喃-2-基)甲氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；1-[4-[4-[5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡啶基]-乙酮；N,N,2-三甲基-4-[5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；2-氯-N,N-二甲基-4-[5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；7-[4-[4-(甲基磺醯基)-1-六氫吡嗪基]苯基]-5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；1-[4-[4-[5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]苯基]-1-六氫吡嗪基]-乙酮；N,N-二乙基-4-[5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-[4-(4-嗎啉基)苯基]-5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；N,N-二甲基-4-[5-[(四氫-2H-吡喃-3-基)氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；7-[4-(4-甲基-1-六氫吡嗪基)苯基]-5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；7-[4-[1-(甲基磺醯基)-4-六氫吡啶基]苯基]-5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；N,N-二甲基

-4-[5-[[3R)-四氫-3-呋喃基]氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；N,N-二甲基-4-[5-[(四氫-2H-吡喃-4-基)氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；N,N-二甲基-4-[5-[[3S)-四氫-3-呋喃基]氧基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-7-基]-苯胺；7-[4-(4-嗎啉基)苯基]-5-[2-(1H-吡啶-4-基)乙氧基]-吡啶并[3,4-b]吡嗪；4-[[7-[4-(4-嗎啉基)苯基]吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-基]氧基]-環己醇。

苯甲醯胺及菸鹼醯胺 SYKi 化合物揭示於美國專利公開案第 2015/0038492 號，該專利之納入以引用方式併入本文中。

可利用揭示於下列專利或專利公開案中之 SYKi 化合物：美國專利第 9,416,111 號；第 9,334,278 號；第 8,299,056 號；及第 9,290,490 號；第 8,470,835 號；及美國專利公開案第 2016/0185744 號；第 2016/0130659 號；第 2016/0058758 號；第 2016/0045508 號；第 2016/0052930 號；第 2016/0031894 號；及第 2016/0002221 號。

在某些實施例中，與 SYKi 針對一或多種激酶之活性相比，化合物針對脾酪胺酸激酶具有選擇性活性。在某些實施例中，SYKi 針對 SYK 之活性至少 10 倍於一或多種選自 Jak2、cKit、Flt3、Ret 及 KDR 之激酶。在某些實施例中，SYKi 針對 SYK 之活性至少 20 倍於一或多種選自 Jak2、cKit、Flt3、Ret 及 KDR 之激酶。舉例而言，如圖 5 中所展示，GS-9973 針對 SYK 活性之至少 10 倍於蛋白質激酶 Jak2、cKit、Flt3、Ret 及 KDR。

醫藥組合物及投與模式

通常以醫藥組合物形式來投與本文所提供之化合物。因此，本文亦提供醫藥組合物，其含有本文所揭示任一式之一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物及一或多種選自載劑、佐劑及賦形劑之醫藥上可接受之媒劑。適宜醫藥上可接受之媒劑可包含(例如)惰性固

體稀釋劑及填充劑、稀釋劑(包含無菌水溶液及各種有機溶劑)、滲透增強劑、增溶劑及佐劑。以醫藥技術中熟知之方式來製備該等組合物。例如參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第 17 版 (1985) ; 及 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第 3 版 (G.S. Banker 及 C.T. Rhodes 編輯)。

可以單一或多個劑量來投與醫藥組合物。可藉由各種方法(包含(例如)直腸、經頰、鼻內及經皮途徑)來投與醫藥組合物。在某些實施例中，可藉由動脈內注射、經靜脈內、經腹膜腔內、非經腸、經肌內、經皮下、經口、經局部或作為吸入劑來投與醫藥組合物。在一些實施例中，經口投與醫藥組合物。

用於投與之一種模式係非經腸，例如藉由注射。可納入本文所闡述之醫藥組合物以用於藉由注射投與之形式包含(例如)使用芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油以及酞劑、甘露醇、右旋糖或無菌水溶液及類似醫藥媒劑之水性或油性懸浮液或乳液。

經口投與可為用於投與本文所闡述之化合物之另一途徑。可經由(例如)膠囊或腸溶覆包衣錠劑來進行投與。在製備包含本文所闡述任一式之至少一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥或溶劑合物之醫藥組合物時，通常藉由賦形劑來稀釋活性成分及/或包封於可呈膠囊、藥袋、紙或其他容器之此一載劑內。在賦形劑用做稀釋劑時，其可呈固體、半固體或液體材料之形式，其用作活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，該等組合物可呈錠劑、丸劑、粉劑、菱形錠劑、藥囊、藥丸、酞劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(作為固體或於液體介質中)、軟膏(含有例如高達 10 重量% 活性化合物)、軟質及硬質明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌

包裝之粉劑之形式。在某些實施例中，醫藥組合物係呈錠劑形式。

如本文中所使用，「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」包含任一及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及諸如此類。業內已熟知用於醫藥活性物質之該等介質及藥劑之使用。除任何與活性成分不相容之習用介質或藥劑外，亦涵蓋其於治療組合物中之使用。亦可將補充活性成分納入組合物中。

適宜賦形劑之一些實例包含乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠(gum acacia)、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。該等調配物可另外包含：潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，例如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；增甜劑；及矯味劑。

包含至少一種本文所述任一式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物之組合物可經調配以在採用業內已知之程序投與個體之後迅速、持續或延遲釋放活性成分。用於經口投與之受控釋放藥物遞送系統包含滲透幫浦系統及含有聚合物塗覆之儲器或藥物-聚合物基質調配物之溶出系統。受控釋放系統之實例示於美國專利第3,845,770號、第4,326,525號、第4,902,514號及第5,616,345號中。用於本申請案之方法中之另一調配物採用經皮遞送裝置(「貼片」)。該等經皮貼片可用於以受控量提供本文所述化合物之連續或不連續輸注。用於遞送醫藥藥劑之經皮貼片之構造及使用在業內已眾所周知。參見例如美國專利第5,023,252號、第4,992,445號及第5,001,139號。可構築該等貼片用於連續、脈衝或按需遞送醫藥藥劑。

為製備固體組合物(例如錠劑)，可混合主要活性成分與醫藥賦形劑以形成含有上文任一式之化合物或其醫藥上可接受之鹽、前藥或溶劑合物之均質混合物之固體預調配組合物。在稱該等預調配組合物均勻時，活性成分可均勻分散於整個組合物中，因而可輕易將組合物細分成諸如錠劑、丸劑及膠囊等同等有效之單位劑型。

本文所述化合物之錠劑或丸劑可經塗覆或以其他方式複合以提供獲得延長作用優點之劑型，或保護免受胃之酸條件影響。舉例而言，錠劑或藥丸可包含內部劑量組分及外部劑量組分，後者為前者之包膜形式。該兩種組分可藉由腸溶性層分開，該腸溶性層用以抵抗胃內之分解作用並允許內部組分完整地進入十二指腸或延遲釋放。該等腸溶性層或包衣可使用多種材料，該等材料包含大量聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、十六烷醇及乙酸纖維素等材料之混合物。

用於吸入或吹入之組合物可包含於醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液及粉劑。該等液體或固體組合物可含有上文所述醫藥上可接受之適當賦形劑。在一些實施例中，藉由口服或鼻呼吸途徑投與該等組合物以獲得局部或全身效應。在其他實施例中，可藉由使用惰性氣體來霧化於醫藥上可接受之溶劑中之組合物。經霧化溶液可直接自霧化裝置吸入或可將該霧化裝置附接至面罩帷罩或間歇式正壓呼吸機。溶液、懸浮液或粉劑組合物可較佳經口或經鼻自以適當方式遞送調配物之裝置投與。

投藥

用於任何特定個體之本文所闡述化合物之具體劑量值將取決於多種因素，包含所用具體化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、

飲食、投與時間、投與途徑及排泄速率、藥物組合及經受療法之個體之特定疾病之嚴重程度。舉例而言，劑量可表示為每公斤個體體重之式化合物之毫克數(mg/kg)。介於約0.01 mg/kg與200 mg/kg之間之劑量可係適當的。在一些實施例中，約0.01 mg/kg至150 mg/kg可係適當的。在其他實施例中，介於0.05 mg/kg與100 mg/kg之間之劑量可係適當的。根據個體體重進行正規化尤其可用於在廣泛不同大小之個體之間調節劑量時，例如發生於在兒童及成人中使用藥物時或在將非人類個體(例如狗)中之有效劑量轉化成適用於人類個體之劑量時。

日劑量亦可闡述為每一劑量或每天投與之式化合物之總量。化合物之日劑量可介於約1 mg與2,000 mg之間、介於約1,000 mg/天至2,000 mg/天之間、介於約1 mg/天至1,000 mg/天之間、介於約1 mg/天至500 mg/天之間、介於約100 mg/天至150 mg/天之間、介於約1 mg/天至100 mg/天之間、介於約1 mg/天至50 mg/天之間、介於約50 mg/天至100 mg/天之間、介於約100 mg/天至125 mg/天之間、介於約100 mg/天至150 mg/天之間、介於約100 mg/天至175 mg/天之間、介於約100 mg/天至200 mg/天之間、介於約100 mg/天至225 mg/天之間、介於約100 mg/天至250 mg/天之間、介於約100 mg/天至350 mg/天之間、介於約100 mg/天至400 mg/天之間、介於約100 mg/天至450 mg/天之間或介於約100 mg/天至500 mg/天之間。

在經口投與時，人類個體之總日劑量可介於1 mg與1,000 mg/天介於之間、介於約1 mg/天至100 mg/天之間、介於約1 mg/天至50 mg/天之間、介於約50 mg/天至100 mg/天之間、介於50 mg/天至300 mg/天之間、介於50 mg/天至200 mg/天之間、介於75 mg/天至200 mg/天之間、

介於75 mg/天至150 mg/天之間、介於100 mg/天至200 mg/天之間、介於約200 mg/天至300 mg/天之間、介於約300 mg/天至400 mg/天之間、介於約400 mg/天至500 mg/天之間、介於約100 mg/天至150 mg/天之間、介於約150 mg/天至200 mg/天之間、介於約200 mg/天至250 mg/天之間、介於約75 mg/天至150 mg/天之間或介於約150 mg/天至300 mg/天之間。

本申請案之化合物或其組合物可每天使用上述任一適宜模式投與一次、兩次、三次或四次。

抗癌治療

在一些實施例中，本申請案提供治療經受至少一種、至少兩種、至少三種或至少四種選自以下之抗癌療法(包含(例如)標準或實驗化學療法)之患者之方法：氟達拉濱(fludarabine)、利妥昔單抗(rituximab)、奧妥珠單抗(obinutuzumab)、烷基化劑、阿倫單抗(alemtuzumab)及其他化學療法治療劑(例如CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、普賴松)；R-CHOP (利妥昔單抗-CHOP)；hyperCVAD (超分割環磷醯胺、長春新鹼、多柔比星、地塞米松、胺甲喋呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytarabine))；R-hyperCVAD (利妥昔單抗-hyperCVAD)；FCM (氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)；R-FCM (利妥昔單抗、氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)；硼替佐米(bortezomib)及利妥昔單抗；替西羅莫司(temsirolimus)及利妥昔單抗；替西羅莫司及Velcade[®]；碘-131托西莫單抗(tositumomab) (Bexxar[®])及CHOP；CVP (環磷醯胺、長春新鹼、普賴松)；R-CVP (利妥昔單抗-CVP)；ICE (異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷)；R-ICE (利妥昔單抗-ICE)；FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利妥昔單抗)；FR (氟達拉濱、利妥昔單

抗)；及D.T. PACE (地塞米松、沙立度胺(thalidomide)、順鉑、阿德力黴素[®]、環磷醯胺、依託泊苷))。化學療法治療(包含標準或實驗化學療法)之其他實例闡述於下文中。另外，某些淋巴瘤之治療綜述於Cheson, B.D., Leonard, J.P., 「 Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma 」 The New England Journal of Medicine 2008, 359(6), p. 613-626；及Wierda, W.G., 「 Current and Investigational Therapies for Patients with CLL 」 Hematology 2006, p. 285-294中。美國之淋巴瘤發生模式描述於Morton, L.M.等人，「 Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001 」 Blood 2006, 107(1), p. 265-276中。在一些實施例中，患者對於至少一種、至少兩種、至少三種或至少四種上述抗癌療法具有難治性。

在一些實施例中，患者經受非何傑金氏淋巴瘤(NHL)、尤其B細胞起源者之治療且該治療包含使用單株抗體、標準化學療法方式(例如CHOP、CVP、FCM、MCP及諸如此類)、放射免疫療法及其組合(尤其係抗體療法與化學療法之組合)。用於非何傑金氏淋巴瘤/B細胞癌之未偶聯單株抗體之實例包含利妥昔單抗、阿倫單抗、人類或人類化抗CD20抗體、魯昔單抗(lumiliximab)、抗TRAIL、貝伐珠單抗(bevacizumab)、加利昔單抗(galiximab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、SGN-40及抗CD74。用於治療非何傑金氏淋巴瘤/B細胞癌之實驗抗體藥劑之實例包含奧法木單抗(ofatumumab)、ha20、PRO131921、阿倫單抗、加利昔單抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠單抗、魯昔單抗、阿泊珠單抗(apolizumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)及貝伐珠單抗。用於非何傑金氏淋巴瘤/B細胞癌之化學療法標準方案之實例包含CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新

鹼、普賴松)、FCM (氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)、CVP (環磷醯胺、長春新鹼及普賴松)、MCP (米托蒽醌、氮芥苯丁酸及普賴蘇濃)、R-CHOP (利妥昔單抗加上CHOP)、R-FCM (利妥昔單抗加上FCM)、R-CVP (利妥昔單抗加上CVP)及R-MCP (R-MCP)。用於非何傑金氏淋巴瘤/B細胞癌之放射性免疫療法之實例包含經鈷-90標記之替伊莫單抗 (ibritumomab tiuxetan)及經碘-131標記之托西莫單抗。

在另一實例中，患者經受外套細胞淋巴瘤(MCL)之治療性治療，包含組合化學療法，例如CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、普賴松)、hyperCVAD (超分割環磷醯胺、長春新鹼、多柔比星、地塞米松、胺甲喋呤、阿糖胞苷)及FCM (氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)。另外，該等方案可補充有單株抗體利妥昔單抗(Rituxan)以形成組合療法R-CHOP、hyperCVAD-R及R-FCM。其他方式包含組合上文所提及療法中之任一者與幹細胞移植或使用ICE (異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)之治療。其他用以治療外套細胞淋巴瘤之方式包含免疫療法，例如使用單株抗體，例如利妥昔單抗(Rituxan)。可使用利妥昔單抗來治療無痛性B細胞癌，包含邊緣區淋巴瘤、WM、CLL及小淋巴球性淋巴瘤。改良方式係放射性免疫療法，其中組合單株抗體與放射性同位素顆粒，例如碘-131托西莫單抗(Bexxar[®])及鈷-90替伊莫單抗(Zevalin[®])。在另一實例中，使用Bexxar[®]與CHOP依序治療。另一免疫療法實例包含使用癌症疫苗，其係基於個別患者之腫瘤之基因組成。一種淋巴瘤疫苗實例係GTOP-99 (MyVax[®])。其他用以治療外套細胞淋巴瘤之方式包含自體幹細胞移植以及高劑量化學療法，或治療外套細胞淋巴瘤包含投與蛋白酶體抑制劑(例如Velcade[®] (硼替佐米或PS-341))或抗血管生成劑(例如沙立度胺)，尤其

投與該等藥劑與Rituxan之組合。另一治療方式係投與引起Bcl-2蛋白降解且增加癌細胞對化學療法之敏感性之藥物，例如奧利默森(oblimersen) (Genasense)與其他化學治療劑之組合。另一治療方式包含投與可使得抑制細胞生長及甚至細胞死亡之mTOR抑制劑；一非限制性實例係替西羅莫司(CCI-779)及替西羅莫司與Rituxan[®]、Velcade[®]或其他化學治療劑之組合。

已揭示用於MCL之其他最新療法(Nature Reviews; Jares, P. 2007)。該等實例包含夫拉平度(Flavopiridol)、PD0332991、R-羅可韋汀(R-roscovitine) (塞利西布(Selicilib)、CYC202)、苯乙烯基砒、奧巴拉克(Obatoclax) (GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL DR4及DR5抗體、替西羅莫司(CCI-779)、依維莫司(Everolimus) (RAD001)、BMS-345541、薑黃素(Curcumin)、伏立諾他(Vorinostat) (SAHA)、沙立度胺、來那度胺(lenalidomide) (Revlimid[®]、CC-5013)及格爾德黴素(Geldanamycin) (17-AAG)。

用於治療沃爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia, WM)之其他治療劑之實例包含哌立福辛(perifosine)、硼替佐米(Velcade[®])、利妥昔單抗、檸檬酸西地那非(sildenafil citrate) (Viagra[®])、CC-5103、沙立度胺、依帕珠單抗(hLL2-抗CD22人類化抗體)、斯伐他汀(simvastatin)、恩紮妥林(enzastaurin)、坎帕斯-1H (campath-1H)、地塞米松、DT PACE、奧利默森、抗瘤酮(antineoplaston) A10、抗瘤酮AS2-1、阿倫單抗、β-丙胺醯基-半胱胺-二硫化物(β-alethine)、環磷醯胺、多柔比星鹽酸鹽(doxorubicin hydrochloride)、普賴松、硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)、氟達拉

濱、非格司亭 (filgrastim)、美法侖、重組干擾素 α 、卡莫司汀 (carmustine)、順鉑、環磷醯胺、阿糖胞苷、依託泊苷、美法侖、多拉斯他汀(dolastatin) 10、銻In 111單株抗體MN-14、鉕Y 90人類化依帕珠單抗、抗胸腺細胞球蛋白、白消安、環孢素、胺甲喋呤、嗎替麥考酚酯 (mycophenolate mofetil)、治療性同種異體淋巴球、鉕Y 90 替伊莫單抗、西羅莫司 (sirolimus)、他克莫司 (tacrolimus)、卡鉑、噻替派 (thiotepa)、太平洋紫杉醇、阿地介白素(aldesleukin)、重組干擾素 α 、多西他賽、異環磷醯胺、美司鈉(mesna)、重組介白素-12、重組介白素-11、Bcl-2家族蛋白抑制劑ABT-263、地尼白介素(denileukin diftitox)、坦螺旋黴素 (tanespimycin)、依維莫司、聚乙二醇非格司亭 (pegfilgrastim)、伏立諾他、阿伏昔地(alvocidib)、重組flt3配體、重組人類促血小板生成素(thrombopoietin)、淋巴介質活化之殺手細胞、三水合阿米福汀(amifostine trihydrate)、胺基喜樹鹼(aminocamptothecin)、伊立替康鹽酸鹽(irinotecan hydrochloride)、乙酸卡泊芬淨(caspofungin acetate)、氯法拉濱(clofarabine)、阿法依伯汀(epoetin alfa)、奈拉濱 (nelarabine)、噴司他汀(pentostatin)、沙格司亭(sargramostim)、二酒石酸長春瑞濱(vinorelbine ditartrate)、WT-1類似物肽疫苗、WT1 126-134 肽疫苗、芬維A鉍(fenretinide)、伊沙匹隆(ixabepilone)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、單株抗體CD19、單株抗體CD20、 ω -3脂肪酸、米托蒽醌鹽酸鹽(mitoxantrone hydrochloride)、乙酸奧曲肽(octreotide acetate)、托西莫單抗及碘I-131托西莫單抗、莫特沙芬鉈(motexafin gadolinium)、三氧化砷、替吡法尼(tipifarnib)、自體人類腫瘤源HSPPC-96、維妥珠單抗 (veltuzumab)、苔蘚蟲素(bryostatin) 1、及聚乙二醇化脂質體多柔比星鹽

酸鹽及其任一組合。

用於治療WM之治療程序之實例包含末梢血幹細胞移植、臍血幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身輻照、輸注幹細胞、使用幹細胞載體之骨髓燒蝕、活體外治療之末梢血幹細胞移植、臍帶血液移植、免疫酶技術、藥理學研究、低-LET鈷-60 γ 射線療法、博來黴素、習用手術、輻射療法及非骨髓根除同種異體造血幹細胞移植。

用於治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)藥物療法之其他治療劑之實例(Blood 2005 Abramson, J.)包含環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、普賴松、抗CD20單株抗體、依託泊苷、博來黴素、針對沃爾登斯特倫氏病所列示之許多藥劑及其任一組合(例如ICE及R-ICE)。

用於治療慢性淋巴球性白血病(CLL)之其他治療劑之實例(Spectrum, 2006, Fernandes, D.)包含氮芥苯丁酸(Leukeran)、環磷醯胺(Cyloxan、Endoxan、Endoxana、Cyclostin)、氟達拉濱(Fludara)、噴司他丁(Pentstatin) (Nipent)、克拉屈濱(Cladribine) (Leustarin)、多柔比星(阿德力黴素[®]、Adriblastine)、長春新鹼(Oncovin)、普賴松、普賴蘇濃、阿倫單抗(Campath、MabCampath)、針對沃爾登斯特倫氏病所列示之許多藥劑及組合化學療法及化學免疫療法(包含常用組合方案：CVP (環磷醯胺、長春新鹼、普賴松)；R-CVP (利妥昔單抗-CVP)；ICE (異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷)；R-ICE (利妥昔單抗-ICE)；FCR (氟達拉濱、環磷醯胺、利妥昔單抗)；及FR (氟達拉濱、利妥昔單抗))。

實例

在此階段1b/2研究(NCT02343939)中，患有先前未治療AML、保持

器官功能且ECOG ≤ 2 之18至70歲患者適於以單一療法形式接受劑量遞增之恩托替尼14天(第-14至0天)，隨後投與恩托替尼與道諾黴素(60 mg/m²/d，循環1第1至3天)及阿糖胞苷(100 mg/m²/d，循環1第1至7天)之組合。所有患者皆在開始誘導之前接受恩托替尼單一療法最多14天。可在單一療法5天之後在患者中使用白血病相關併發症所需之化學療法開始化學療法(且繼續投與恩托替尼4+週)。招募至劑量值(DL) 0及DL 1之患者分別以200 mg po BID及400 mg po BID接受恩托替尼(亦在本文中稱為化合物1、ENTO或GS-9973)。在化學療法之後兩週患有殘餘疾病之患者接受與第一誘導循環相同之第二誘導循環。繼續投與恩托替尼而不中斷直至在技術恢復時評價為緩解為止。

招募12名中值年齡為54 (範圍為18-69)歲之患者。患者分別屬下列歐洲LeukemiaNet基因風險組：有益(n=1)、中間I (n=3)、中間II (n=2)及不良(n=4)。三名患者不能針對劑量限制毒性(DLT)評價進行評估且進行替換(因檢測到需要非研究療法之CNS疾病(n=1)及與藥物毒性非相關之同意退出(n=2))。在窗口期期間之單一藥劑恩托替尼充分耐受；在與強化化學療法組合之後之毒性較為常見及典型。在三名以200 mg BID治療之患者中，未觀察到DLT。在三名以400 mg BID治療之患者中，具有記載真菌肺炎之患者發生可能與恩托替尼相關之3級肺炎。儘管此並不滿足DLT準則，但使用3名未經歷DLT之其他患者擴充DL 1。總而言之，最常見非血液學不良事件(包含強化化學療法時段)係發熱嗜中性球減少症、噁心及腹瀉。基於此臨床經歷及證實缺乏進一步劑量遞增之益處之所編譯藥物動力學數據，選擇400 mg BID作為所推薦階段2劑量。在兩種濃度下皆可看到反應。在以200 mg BID治療之3名患者中，兩名患者需要第二誘導，但各

自達成完全緩解(CR) (3/3 ; 100%)。在以400mg BID治療之6名患者中，其皆無需第二誘導且CR率亦為100%。顯而易見，患有11q23-重排AML之18歲男性在僅14天恩托替尼單一療法窗口之後(在化學療法之前)即達成形態學及細胞遺傳學CR。另一患有11q23-重排AML之患者在窗口期期間具有顯著血小板反應(此患者拒絕在化學療法之前藉由骨髓抽吸進行疾病評估)。

恩托替尼似乎在AML中具有顯著臨床活性，且其在最高400 mg BID劑量與強化化學療法之組合充分耐受。可看到患有11q23-重排AML之患者對恩托替尼之SYK抑制敏感。

在本說明書通篇，參照各個專利、專利申請案及其他類型之公開案(例如期刊文章)。出於所有目的，本文所引用之所有專利、專利申請案及公開案之揭示內容之全部內容皆以引用方式併入本文中。



201822764

【發明摘要】

【中文發明名稱】

SYK抑制劑

【英文發明名稱】

SYK INHIBITORS

【中文】

本申請案提供減少化學療法及放射療法之副效應之方法，該等副效應包含造血毒性、貧血、骨髓抑制、全部血球減少症、血小板減少症、嗜中性球減少症、淋巴球減少症、白血球減少症、口炎及脫髮。本申請案提供增加有需要患者之嗜中性球計數及血小板計數之數量的方法，其包括投與有效量之脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)。本申請案提供藉由投與SYKi來治療骨髓抑制病症之方法。在某些實施例中，該骨髓抑制係藉由投與一或多種骨髓抑制劑(例如抗癌藥)誘導。本申請案提供治療具有11q23/MLL異常患者之AML/ALL之方法，其包括向該患者投與有效量之SYKi之步驟。

【英文】

The application provides methods reducing the side effects of chemotherapy and radiotherapy, including, hematopoietic toxicity, anemia, myelosuppression, pancytopenia, thrombocytopenia, neutropenia, lymphopenia, leukopenia, stomatitis and alopecia. The application provides a method for increasing the number of, neutrophil counts and platelet counts in a patient in need thereof, comprising administering an effective of an inhibitor of spleen tyrosine kinase (SYKi). The present application provides methods for treating

myelosuppressive disorders by the administration of a SYKi. In certain embodiments, the myelosuppression is induced by the administration of one or more myelosuppressive agents, for example, anti-cancer drugs. The present application provides methods for treating AML/ALL in a patient with 11q23/MLL abnormalities comprising the step of administering an effective amount of a SYKi to said patient.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之用途，其係用以製備用於減小有需要患者之腫瘤負荷或白血病負荷之藥物。

【第2項】

一種脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之用途，其係用以製備用於增加接受化學療法或放射療法之患者之血小板計數之藥物。

【第3項】

一種脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之用途，其係用以製備用於增加接受化學療法或放射療法之患者之嗜中性球計數之藥物。

【第4項】

一種脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之用途，其係用以製備用於增加經診斷患有骨髓發育不良症候群(MDS)之患者之骨髓產生、嗜中性球計數或血小板計數之藥物。

【第5項】

一種脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之用途，其係用以製備用於降低有需要之患者之骨髓抑制之藥物。

【第6項】

如請求項5之用途，其中該骨髓抑制係由向該患者投與骨髓抑制劑誘導。

【第7項】

如請求項6之用途，其中該骨髓抑制劑係抗癌藥或抗癌藥之組合。

【第8項】

如請求項2至4及7中任一項之用途，其中該化學療法係選自DNA損害劑、抗生素劑、抗有絲分裂劑、類固醇及糖皮質激素或其組合之抗癌劑。

【第9項】

如請求項8之用途，其中該抗癌藥係選自DNA損害劑、抗生素劑、抗有絲分裂劑、類固醇及糖皮質激素或其組合。

【第10項】

如請求項9之用途，其中該DNA烷基化劑係選自放線菌素(actinomycin)、安吡啶(amsacrine)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、癌得星(Cytosan)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、異環磷醯胺(iphosphamide)、美法侖(melphalan)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、亞硝基脲(nitrosourea)、丙卡巴肼(procarbazine)、紫杉醇(taxol)、紫杉德(taxotere)、替尼泊昔(teniposide)、依託泊昔(etoposide)及三伸乙基硫代磷醯胺。

【第11項】

如請求項9之用途，其中該抗生素係選自更生黴素(放線菌素D)、道諾黴素、多柔比星(阿德力黴素(adriamycin))、艾達黴素(idarubicin)、蒽環(anthracyclines)、米托蒽醌、博來黴素(bleomycin)、普卡黴素(plicamycin)(光輝黴素(mithramycin))及絲裂黴素。

【第12項】

如請求項9之用途，其中該抗有絲分裂劑係選自長春花生物鹼(vinca

alkaloid) 及紫杉烷 (taxane)、諾考達唑 (nocodazole)、埃博黴素 (epothilones)、諾維本 (navelbine) 及表鬼白毒素 (epidipodophyllotoxins)。

【第13項】

如請求項12之用途，其中該長春花生物鹼係選自長春鹼(vinblastine) 及長春新鹼(vincristine)。

【第14項】

一種脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之用途，其係用以製備用於治療經診斷患有癌症或骨髓發育不良症候群之患者之藥物，其中該藥物係在開始化學療法或放射療法之前1天、2天、3天、4天、5天、6天、一週、兩週、三週、一個月或一個月以上投與該患者作為預治療。

【第15項】

如請求項1至7及14中任一項之用途，其中該患者經診斷患有選自以下之疾病或病症：急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、骨髓發育不良症候群(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、非何傑金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma) (NHL)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldstrom's macroglobulinemia) (WM)、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、黑色素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦癌、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌及結腸癌。

【第16項】

如請求項15之用途，其中該疾病或病症係急性淋巴球性白血病(ALL)。

【第17項】

如請求項15之用途，其中該疾病或病症係急性骨髓性白血病(AML)。

【第18項】

如請求項15之用途，其中該疾病或病症係慢性淋巴球性白血病(CLL)。

【第19項】

如請求項15之用途，其中該疾病或病症係骨髓增殖性疾病(MPD)。

【第20項】

如請求項15之用途，其中該疾病或病症係慢性骨髓性白血病(CML)。

【第21項】

如請求項15之用途，其中該疾病或病症係多發性骨髓瘤(MM)。

【第22項】

如請求項15之用途，其中該疾病或病症係非何傑金氏淋巴瘤(NHL)。

【第23項】

如請求項15之用途，其中該疾病或病症係外套細胞淋巴瘤(MCL)。

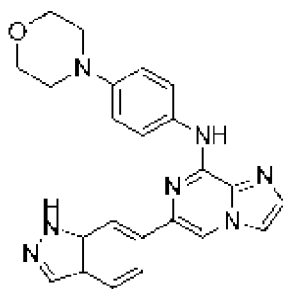
【第24項】

如請求項15之用途，其中該疾病或病症係B細胞淋巴瘤、瀰漫性大B

細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【第25項】

如請求項1至7及14中任一項之用途，其中該SYKi係具有下式之化合物1：

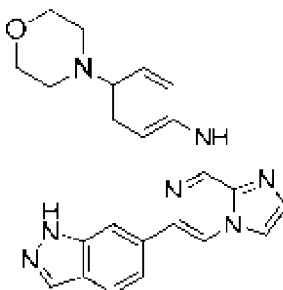


化合物1

或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之共晶體、醫藥上可接受之酯、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【第26項】

如請求項1至7及14中任一項之用途，其中該SYKi係化合物1之雙-甲磺酸鹽：

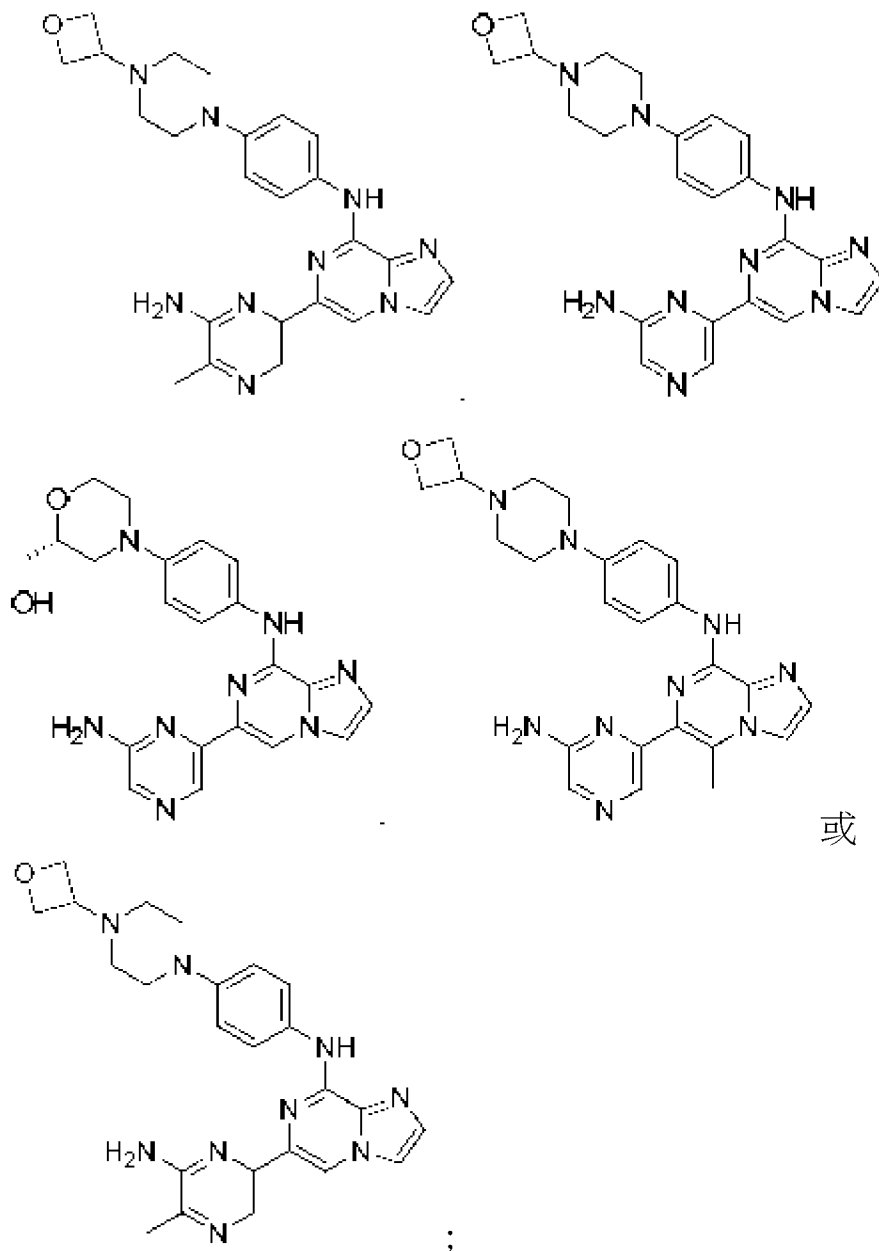


化合物1

或其水合物。

【第27項】

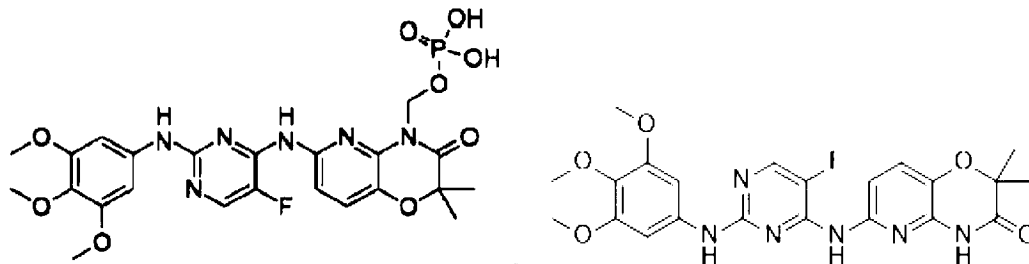
如請求項1至7及14中任一項之用途，其中該SYKi係下式之化合物：

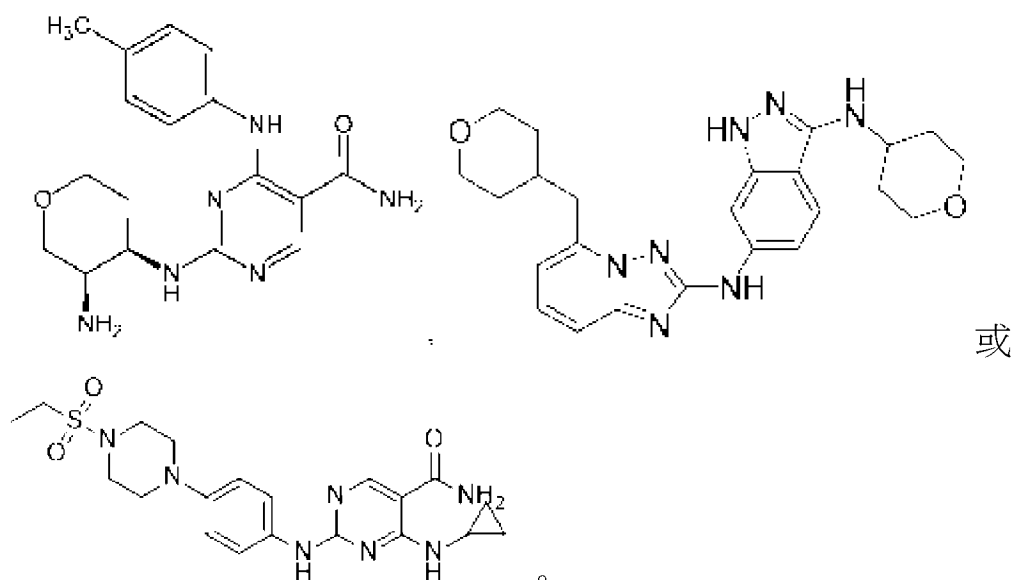


或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之共晶體、醫藥上可接受之酯、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【第28項】

如請求項1至7及14中任一項之用途，其中該SYKi係下式之化合物：





或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之共晶體、醫藥上可接受之酯、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【第29項】

如請求項5至7中任一項之用途，其中該骨髓抑制係選自嗜中性球減少症、全部血球減少症、血小板減少症、白血球減少症及貧血。

【第30項】

如請求項1至7及14中任一項之用途，其中該藥物係與一或多種選自以下之其他藥物組合使用：皮質類固醇、糖皮質激素、鹽皮質激素、氫化可體松 (hydrocortisone)、地塞米松 (dexamethasone)、可體松 (cortisone)、普賴松 (prednisone)、普賴蘇濃 (prednisolone)、甲基普賴蘇濃 (methyl-prednisolone)、地塞米松、倍他米松 (betamethasone)、去炎松 (triamcinolone)、倍氯米松 (beclometasone)、氟氫可體松 (fludrocortisone)、乙酸氟氫可體松 (fludrocortisone acetate)、去氧皮質固酮 (deoxy-corticosterone)、乙酸去氧皮質固酮 (deoxycorticosterone acetate) 或醛固酮 (aldosterone)。

【第31項】

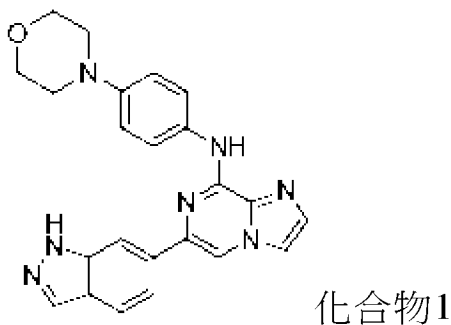
如請求項30之用途，其中該其他藥物係普賴松。

【第32項】

一種SYKi之用途，其係用以製備用於治療具有11q23/MLL異常患者之AML之藥物。

【第33項】

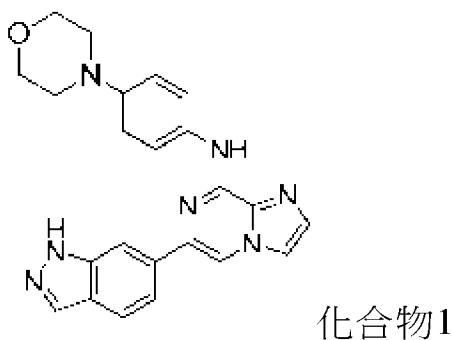
如請求項32之用途，其中該SYKi係具有下式之化合物1：



或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之共晶體、醫藥上可接受之酯、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【第34項】

如請求項32之用途，其中該SYKi係化合物1之雙-甲磺酸鹽：



或其水合物。

【第35項】

如請求項4之用途，其中該患者未經化學療法或放射療法。

【第36項】

如請求項1至7、14及32至35中任一項之用途，其中在使用該SYKi治

療兩週之後，該患者之嗜中性球計數增加10%、20%、30%、40%或50%。

【第37項】

如請求項1至7、14及32至35中任一項之用途，其中在使用該SYKi治療兩週之後，該患者之血小板計數增加10%、20%、30%、40%或50%。

【第38項】

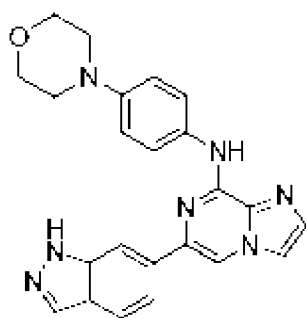
如請求項7之用途，其中在該抗癌藥投與後一週、兩週、三週或四週，該抗癌劑之投與使嗜中性球或血小板計數減小10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

【第39項】

一種SYKi之用途，其係用以製備用於保護骨髓移植之人類患者之骨髓中之移植細胞且刺激其增殖之藥物，其中在該骨髓移植之前，該患者已接受骨髓抑制量之抗癌藥。

【第40項】

如請求項39之用途，其中該SYKi係具有下式之化合物1：

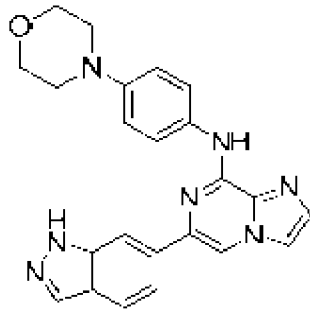


化合物1

或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之共晶體、醫藥上可接受之酯、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【第41項】

如請求項39之用途，其中該SYKi係化合物1之雙-甲磺酸鹽：

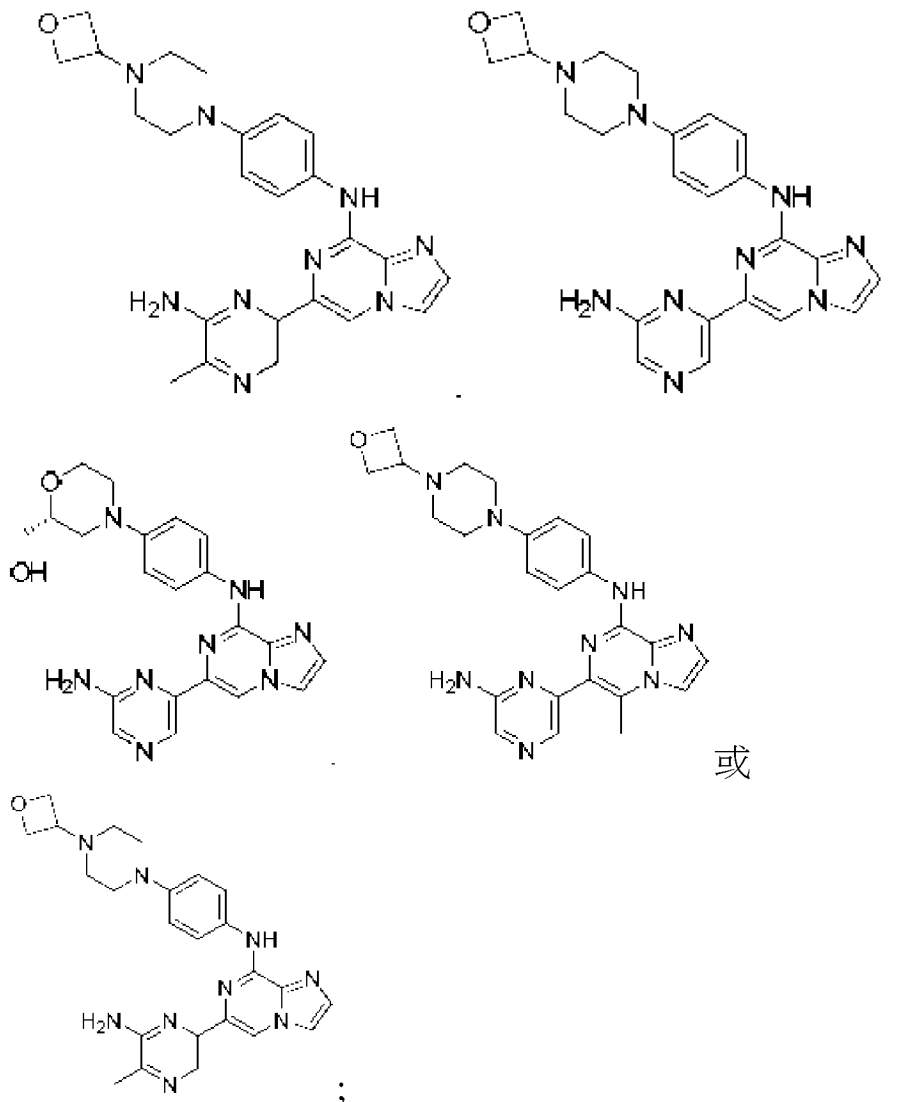


化合物1

或其水合物。

【第42項】

如請求項39之用途，其中該SYKi係具有下式之化合物：

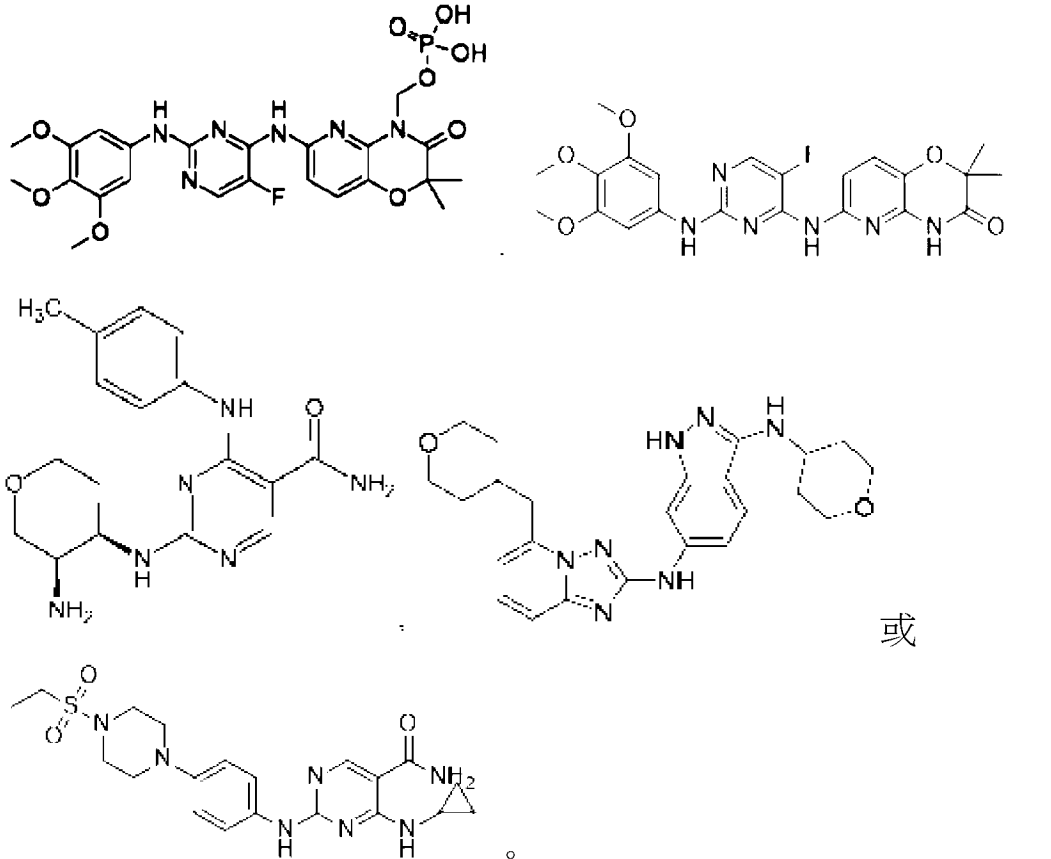


或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之共晶體、醫藥上可接受之

酯、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【第43項】

如請求項39之用途，其中該SYKi係具有下式之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之共晶體、醫藥上可接受之酯、立體異構體、立體異構體混合物或互變異構體。

【第44項】

一種脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之用途，其係用以製備用於治療經放射療法之患者之藥物，其中該SYKi係放射性保護劑。

【第45項】

一種脾酪胺酸激酶抑制劑(SYKi)之用途，其係用以製備用於治療患者之骨髓抑制病症的藥物，其中該患者經診斷患有選自以下之實體腫瘤或正接受針對該實體腫瘤之治療：前列腺癌、胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、腎癌(renal cancer)、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、直

腸癌、肝癌、腎癌(kidney cancer)、胃癌(stomach cancer)、皮膚癌、胃癌(gastric cancer)、食道癌、頭頸癌、黑色素瘤、神經內分泌癌、CNS癌、腦腫瘤、骨癌、軟組織肉瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸癌或黑色素瘤。

【第46項】

如請求項45之用途，其中該骨髓抑制病症係由抗癌劑誘導。

【第47項】

如請求項46之用途，其中該抗癌劑係選自恩雜魯胺(enzalutamide)、阿比特龍(abiraterone)、乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、阿魯他胺(apalutamide)、紮來泰隆(galeterone)、奧拉帕尼(olaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、維利帕尼(veliparib)、蘆卡帕尼(rucaparib)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、酮康唑(ketozazole)、奧特羅那(orteronel)、非那雄胺(finasteride)、度他雄胺(dutasteride)、貝氯特來(bexlosteride)、艾宗特來(izonsteride)、妥羅雄脲(turosteride)、艾普斯特(episteride)、地塞米松、普賴松、柳菩林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、組胺瑞林(histrelin)、雌激素、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、螺內酯(spironolactone)、氟他胺(flutamide)、羥基氟他胺(hydroxyflutamide)、多西他賽(docetaxel)、卡巴他賽(cabazitaxel)、西普魯塞-T (sipuleucel-T)、ODM-201、VT-464及EPI-506或其組合。

【第48項】

如請求項46之用途，其中該抗癌劑係選自放線菌素、安吡啶、白消安、卡鉑、氮芥苯丁酸、順鉑、環磷醯胺、癌得星、更生黴素、道諾黴

素、多柔比星、表柔比星、異環磷醯胺、美法侖、雙氯乙基甲胺、絲裂黴素、米托蒽醌、亞硝基脲、丙卡巴肼、紫杉醇、紫杉德、替尼泊苷、依託泊苷及三伸乙基硫代磷醯胺、更生黴素(放線菌素D)、道諾黴素、多柔比星(阿德力黴素)、艾達黴素、蔥環、米托蒽醌、博來黴素、普卡黴素(光輝黴素)及絲裂黴素、長春花生物鹼、紫杉烷、諾考達唑、埃博黴素、諾維本及表鬼臼毒素。

