

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96122338

C07D405/14

※ 申請日期：96.6.21

※IPC 分類：~~C07D401~~;~~C07D403~~;~~C07D405~~

C07D 401/14

A61K 31/506

A61P 25/28

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物 I

NEW COMPOUNDS I

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 傑瑞米 布羅斯
BURROWS, JEREMY
2. 費南度 胡爾塔
HUERTA, FERNANDO
3. 佛瑞德利克 雷克
LAKE, FREDRIK
4. 托爾本 派德森
PEDERSEN, TORBEN
5. 迪狄勒 羅堤奇
ROTTICCI, DIDIER
6. 托比亞 瑞恩
REIN, TOBIAS
7. 卡琳 史黛芙
STAAF, KARIN
8. 奧立卡 英維
YNGVE, ULRIKA

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 西班牙 SPAIN
3. 瑞典 SWEDEN
4. 丹麥 DENMARK
5. 法國 FRANCE
- 6-8.均 瑞典 SWEDEN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006 年 06 月 27 日；60/816,756

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎式(I)化合物，為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽，含有該化合物之醫藥配方，及該化合物於治療上之用途。本發明進一步關於一種製備式(I)化合物之方法，及於其中所使用之新穎中間物。

【先前技術】

糖原合成酶激酶3 (GSK3) 為一種絲胺酸/蘇胺酸蛋白質激酶，由兩種異構重組物(α 與 β) 組成，其係被不同基因編碼，但在催化功能部位內為高度同系性。GSK3 係高度地表現於中樞與末梢神經系統中。GSK3 會使數種受質磷醯基化，該受質包括 τ ， β -連環素，糖原合成酶，丙酮酸脫氫酶，及伸長引發因子2b (eIF2b)。胰島素與生長因子會使蛋白質激酶B活化，其會使絲胺酸9殘基上之GSK3磷醯基化，並使其失活。

阿耳滋海默氏疾病(AD)癡呆症與 τ 病

AD之特徵為認知力衰退，膽鹼能機能障礙與神經元死亡，神經原纖維纏結，及由澱粉狀蛋白- β 沉積物組成之老人斑。此等事件在AD中之順序並不明瞭，但咸認是有關聯的。糖原合成酶激酶3 β (GSK3 β) 或 τ 磷醯基化激酶，會在神經元中選擇性地使微管有關聯之蛋白質 τ 磷醯基化，於AD腦部中之過高磷醯基化位置處。過高磷醯基化之 τ ，對微管具有較低親和力，並以成對之螺旋纖維蓄積，其係為於AD腦中構成神經原纖維纏結與神經氈絲線之主要成

份。這會造成微管之解聚作用，其會導致軸索與神經突營養障礙之垂死回復。神經原纖維纏結係一致地被發現於一些疾病中，譬如AD、肌萎縮性側索硬化、Gaum之巴金生氏徵候簇-癡呆症、腎上腺基底變性、拳擊手癡呆症與頭部損傷、Down氏徵候簇、腦炎後巴金生氏徵候簇、進行性核上麻痺、Niemann-Pick氏病及Pick氏病。添加澱粉狀蛋白- β 至初生海馬培養物，會造成 τ 之過高磷醯化，及經由GSK3 β 活性誘發之似成對螺旋纖維狀態，接著為軸索輸送之瓦解及神經元死亡(Imahori與Uchida., J. Biochem. 1997, 121: 179-188)。GSK3 β 係優先標識神經原纖維纏結，且已被証實，於AD腦中，在預纏結神經元中係為活性的。GSK3蛋白質含量亦在得自AD病患之腦部組織中增加達50%。再者，GSK3 β 會使糖原酵解途徑中之一種重要酶丙酮酸脫氫酶磷醯基化，並防止丙酮酸鹽轉化成乙醯基-Co-A (Hoshi等人, PNAS 1996, 93: 2719-2723)。乙醯基-Co-A對於乙醯膽鹼之合成係為重要的，該乙醯膽鹼為具有認知功能之神經遞質。澱粉狀蛋白- β 之蓄積為在AD中之早期事件。GSK Tg老鼠顯示在腦部中經增加含量之澱粉狀蛋白- β 。以鋰餵食之PDAPP老鼠亦顯示經減少之澱粉狀蛋白- β 含量在海馬中，及減少之澱粉狀蛋白斑區域(Su等人, 生物化學 2004, 43: 6899-6908)。因此，GSK3 β 抑制可在與阿耳滋海默氏疾病及其他上文指稱疾病有關聯之進展以及認知力不足上，具有有利作用。

慢性與急性神經變性疾病

PI3K/Akt途徑之生長因子媒介之活化作用，已被証實在神

經元存活上，係扮演一項關鍵角色。此途徑之活化作用會造成 GSK3 β 抑制。最近之研究 (Bhat 等人, PNAS 2000, 97: 11074-11079) 顯示 GSK3 β 活性係在神經變性之細胞與動物模式中增加，譬如大腦絕血或於生長因子剝奪之後。例如，活性位置磷醯化作用係在易受細胞凋零傷害之神經元中增加，該細胞凋零為一種常被認為發生在慢性與急性精神變質性疾病中之細胞死亡類型，該疾病譬如阿耳滋海默氏疾病、巴金森氏病、肌萎縮性側索硬化、亨丁頓氏疾病與 HIV 癡呆症及外傷性腦部傷害；及譬如在絕血性中風中。鋰在細胞中，及在腦部中，於會造成 GSK3 β 抑制之劑量下，在抑制細胞凋零上為神經保護性。因此，GSK3 β 抑制劑可用於減弱神經變性疾病之過程。

兩極病症 (BD)

兩極病症之特徵為躁狂偶發事件與抑鬱偶發事件。鋰已被使用於治療 BD，以其心情安定化作用為基礎。鋰之缺點為狹窄治療限幅及劑量過度之危險，其可能會導致鋰中毒。鋰在治療濃度下會抑制 GSK3 之發現，已提高此酶代表鋰在腦部中作用之關鍵標的之可能性 (Stambolic 等人, Curr. Biol. 1996, 6: 1664-1668; Klein 與 Melton; PNAS 1996, 93: 8455-8459; Gould 等人, Neuropsychopharmacology, 2005, 30: 1223-1237)。GSK3 抑制劑已在強制漂浮試驗，一種評估抑鬱行為之模式中，被証實會減少固定化作用時間 (O' Brien 等人, J Neurosci 2004, 24(30): 6791-6798)。GSK3 係與兩極 II 病症中所發現之多晶型現象有關聯 (Szczepankiewicz 等人, Neuropsychobiology. 2006, 53:

51-56)。因此，GSK3 β 之抑制可在BD之治療上，以及在具有情感病症之AD病患上，具有治療關聯性。

精神分裂症

累積證據隱含GSK3在心情病症與精神分裂症中之異常活性。GSK3係涉及多重細胞過程之訊息轉導階式反應，特別是在神經發展期間。Kozlovsky等人, Am J Psychiatry 2000, 157, 5: 831-833)已發現在精神分裂病患中之GSK3 β 含量係低於比較對象41%。此項研究顯示精神分裂症係涉及神經發展之病理學疾病，且異常GSK3調節可在精神分裂中扮演一項角色。再者，降低之 β -連環素含量，已被報告於顯示精神分裂症之病患中(Cotter等人, Neuroreport 1998, 9(7): 1379-1383)。非典型抗精神病劑，譬如歐蘭雜平(olanzapine)、氯氮平(clozapine)、奎爾替平(quetiapine)及吉普拉西酮(ziprasidone)，係經由增加ser9磷醯化作用以抑制GSK3，這指出抗精神病劑可經由GSK3抑制，施加其有利作用(Li X.等人, Int. J. of Neuropsychopharmacol, 2007, 10: 7-19, Epubl. 2006年5月4日)。

糖尿病

胰島素係在骨骼肌肉中，經由脫磷醯基化作用，及因此是糖原合成酶之活化作用，刺激糖原合成。於靜止狀態下，GSK3係經由脫磷醯基化作用，使糖原合成酶磷醯基化及失活。GSK3亦過度表現於來自第II型糖尿病患者之肌肉中(Nikoulina等人, Diabetes 2000年2月; 49(2): 263-71)。GSK3之抑制會增加糖原合成酶之活性，於是經由葡萄糖轉化成糖原，而降低葡萄糖含量。在糖尿病之動物模式中，GSK3抑制劑

會降低血漿葡萄糖含量高達50% (Cline 等人, Diabetes, 2002, 51: 2903-2910; Ring 等人, Diabetes 2003, 52: 588-595)。GSK3 抑制可因此在第I型與第II型糖尿病及糖尿病神經病之治療上，具有治療關聯性。

禿髮

GSK3 會使 β -連環素磷醯基化與降解。 β -連環素為角質素合成途徑之效應子。 β -連環素安定化作用可導致增加毛髮發展。藉由被 GSK3 磷醯基化位置之突變以表現安定化 β -連環素之老鼠，會進行一種類似重新毛髮形態發生之過程 (Gat 等人, Cell 1998, 95(5): 605-14))。此等新毛囊會形成皮脂腺與真皮乳頭，其在正常情況下只於胚胎發生中建立。因此，GSK3 抑制可提供光禿之治療。

炎性疾病

GSK3 抑制劑提供消炎作用之發現已提升使用 GSK3 抑制劑於炎性疾病中供治療介入之可能性 (Martin 等人, Nat. Immunol. 2005, 6(8): 777-784; Joje 等人, Neurochem. Res. 2006, DOI 10.1007/s11064-006-9128-5))。發炎係為寬廣範圍症狀之一項共同特徵，包括阿耳滋海默氏病與心情病症。

癌症

GSK3 係被過度表現於卵巢、乳房及前列腺癌細胞中，且最近資料指出 GSK3b 在數種固態腫瘤類型中，於助長細胞增生與存活途徑上，可具有一項角色。GSK3 在會影響細胞增生與存活之數種訊息轉導系統譬如 WNT、PI3 激酶及 NFkB 中，係扮演一項重要角色。GSK3b 缺乏之 MEF 顯示在細胞存

活所媒介 NF κ B 途徑上之一項決定性角色 (Ougolkov AV 與 Billadeau DD., Future Oncol. 2006 年 2 月 ; 2(1): 91-100)。因此，GSK3 抑制劑可抑制固態腫瘤包括胰、結腸及前列腺癌之生長與存活。

骨頭相關病症與症狀

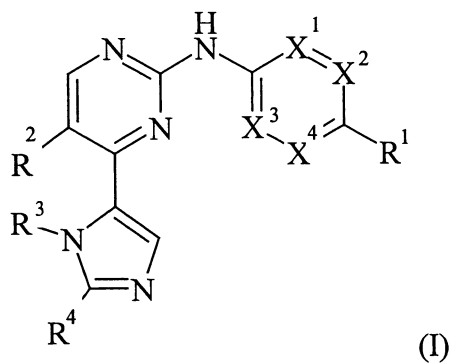
已証實 GSK3 抑制劑可用於治療骨頭相關病症。這已被討論於例如 Tobias 等人，關於治療標的之專家見解，2002 年 2 月，第 41-56 頁中。GSK3 抑制劑可用於治療骨頭相關病症或其他症狀，其係涉及需要新的與增加之骨質形成。骨架之改造係為連續過程，被系統激素所控制，譬如甲狀旁腺激素 (PTH)、局部因子 (例如前列腺素 E2)、細胞活素及其他生物活性物質。兩種細胞類型具有關鍵重要性：骨胚細胞 (負責骨質形成) 與破骨細胞 (負責骨質耗損)。經由 RANK、RANK 配位體及骨整合素原調節系統，此兩種細胞類型會交互作用，以保持正常骨質轉換 (Bell NH, 當前藥物標的 - 免疫, 內分泌及代謝病症, 2001, 1: 93-102)。

骨質疏鬆症為骨骼病症，其中低骨頭質量與骨頭微構造之退化會導致增加之骨頭脆性與斷裂危險。為治療骨質疏鬆症，兩種主要策略係為無論是抑制骨質耗損或刺激骨質形成。目前於市場上用於治療骨質疏鬆症之大部份藥物，係藉由抑制破骨細胞骨質耗損，用以增加骨頭質量。應明瞭的是，具有增加骨質形成能力之藥物，係在病患中，於治療骨質疏鬆症上具有很大價值，以及具有增強骨折癒合之潛力。

最近之活體外研究指出 GSK3 β 在骨胚細胞分化上之一項角色。首先，已証實類皮質糖於培養中，在骨胚細胞分化期間，會抑制細胞循環進展。在此背後之機制係為 GSK3 β 在骨胚細胞中之活化作用，而造成 c-Myc 向下調節，與 G₁/S 細胞循環轉變之阻礙。當使用氯化鋰抑制 GSK3 β 時，經減弱之細胞循環與經降低之 c-Myc 含量係回復正常 (Smith 等人, J. Biol. Chem., 2002, 277: 18191-18197)。其次，GSK3 β 在有多種作用間葉細胞系 C3H10T1/2 中之抑制，會導致顯著增加內源 β -連環素發出訊息活性。其接著會引致鹼性磷酸酶 mRNA 與蛋白質 (早期骨胚細胞分化之標記物) 之表現 (Bain 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 301: 84-91)。

【發明內容】

本發明係關於式 (I) 化合物：



其中：

R¹ 係選自胺磺醯基、胺甲醯基、基團 -R⁵-R⁶，及氮連結之 4-7 員飽和環，其視情況含有另一個氮、氧或硫原子；其中該環係視情況在碳上被一或多個 R⁷ 取代；且其中若該環含有另一個氮原子，則該氮係視情況被 R⁸ 取代；

X¹, X², X³ 及 X⁴ 之至少一個係選自 N, X¹, X², X³ 或 X⁴ 之其他

三個係獨立選自 N 或 C(R⁹)，其條件是 X¹, X², X³ 或 X⁴ 之不過兩個係選自 N；

R² 為鹵基或氰基；

R³ 為甲基、3-四氫吡喃基或 4-四氫吡喃基，其中四氫吡喃基係視情況在碳上被一或多個 R¹⁰ 取代；

R⁴ 係選自氫、鹵基、氰基及 C₁₋₃ 烷基，其中 C₁₋₃ 烷基係視情況被一或多個鹵基取代；

R⁵ 係選自 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R¹¹)-、-S(O)_r- 及 -SO₂N(R¹²)-；其中 R¹¹ 與 R¹² 係獨立選自氫或 C₁₋₆ 烷基，且該烷基係視情況被一或多個 R¹³ 取代；且 r 為 0, 1 或 2；

R⁶ 係選自 C₁₋₆ 烷基、碳環基及雜環基；其中 R⁶ 係視情況在碳上被一或多個 R¹⁴ 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮係視情況被選自 R¹⁵ 之基團取代；

R⁷ 係選自鹵基、氰基、羥基、三氟甲氧基、C₁₋₃ 烷氧基及 C₁₋₃ 烷基，其中該 C₁₋₃ 烷基係視情況被一或多個鹵基取代；

R⁹ 係選自氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、C₁₋₃ 烷基及 C₁₋₃ 烷氧基；

R¹⁰, R¹³ 及 R¹⁴ 係獨立選自鹵基、氰基、羥基、胺基、胺磺鹽基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂胺基、C₁₋₆ 烷磺胺基、N-(C₁₋₆ 烷基)胺甲鹽基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂胺甲鹽基、C₁₋₆ 烷基 S(O)_a，其中 a 為 0 至 2，N-(C₁₋₆ 烷基)胺磺鹽基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂胺磺鹽基、C₁₋₆ 烷基磺鹽基胺基、碳環基、雜環基、碳環基 C₁₋₃ 烷基 -R¹⁶-、雜環基 C₁₋₃ 烷基 -R¹⁷-、碳環基 -R¹⁸- 及雜環基

$-R^{19}-$ ；其中 R^{10} 、 R^{13} 及 R^{14} 係互相獨立地在碳上被一或多個 R^{20} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{21} 之基團取代；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 係獨立選自 $-O-$ 、 $-N(R^{22})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-S(O)_s-$ 、 $-SO_2N(R^{25})-$ 及 $-N(R^{26})SO_2-$ ；其中 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 係獨立選自氫與 C_{1-6} 烷基；且 s 為 0、1 或 2；

R^8 、 R^{15} 及 R^{21} 係獨立選自 C_{1-4} 烷基、碳環基、雜環基、 $-C_{1-4}$ 烷基碳環基、 $-C_{1-4}$ 烷基雜環基、 C_{1-4} 烷醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯基及 C_{1-4} 烷氧羰基；其中 R^8 、 R^{15} 及 R^{21} 可互相獨立地視情況在碳上被一或多個 R^{27} 取代；且

R^{20} 與 R^{27} 係獨立選自鹵基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲基、乙基、苯基、環丙基、環丁基、甲氧基、乙氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、甲烷磺醯基、乙基磺醯基及苯基；

為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽。

本發明之一方面係關於式 (I) 化合物，其中

R^1 為基團 $-R^5-R^6$ ，或氮連結之 4-7 員飽和環，其視情況含有另一個氮、氧或硫原子；其中該環可視情況在碳上被一或多個 R^7 取代；且其中若該環含有另一個氮原子，則該氮係視情況被 R^8 取代；

X^1 、 X^2 、 X^3 及 X^4 之至少一個係選自 N， X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 之其他三個係獨立選自 N 或 $C(R^9)$ ，其條件是 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 之不超過兩個係選自 N；

R^2 為鹵基或氰基；

R^3 為甲基或4-四氫吡喃基，其中該四氫吡喃基係視情況在碳上被一或多個 R^{10} 取代；

R^4 係選自氫、鹵基、氰基及 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係視情況被一或多個鹵基取代；

R^5 係選自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_r-$ 及 $-SO_2N(R^{12})-$ ；其中 R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自氫或 C_{1-6} 烷基，且該烷基係視情況被一或多個 R^{13} 取代；且 r 為 0 或 2；

R^6 係選自 C_{1-6} 烷基、碳環基及雜環基；其中 R^6 係視情況在碳上被一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{15} 之基團取代；

R^7 係選自鹵基、氰基、羥基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係視情況被一或多個鹵基取代；

R^9 係選自氫、鹵基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基；

R^{10} 、 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自鹵基、氰基、羥基、胺基、胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷磺胺基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺甲鹽基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂胺甲鹽基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ ，其中 a 為 0 至 2， $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺磺鹽基、 $N,N-C_{1-6}$ 烷基)₂胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基胺基、碳環基、雜環基、碳環基 C_{1-3} 烷基 $-R^{16}-$ 、雜環基 C_{1-3} 烷基 $-R^{17}-$ 、碳環基 $-R^{18}-$ 及雜環基 $-R^{19}-$ ；其中 R^{10} 、 R^{13} 及 R^{14} 係互相獨立地視情況在碳上被一或多個 R^{20} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{21} 之基團取代；

R^{16} , R^{17} , R^{18} 及 R^{19} 係獨立選自 $-O-$ 、 $-N(R^{22})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-S(O)_s-$ 、 $-SO_2N(R^{25})-$ 及 $-N(R^{26})SO_2-$ ；其中 R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} 及 R^{26} 係獨立選自 氫或 C_{1-6} 烷基；且 s 為 0, 1 或 2；

R^8 , R^{15} 及 R^{21} 係獨立選自 C_{1-4} 烷基、碳環基、雜環基、 $-C_{1-4}$ 烷基碳環基、 $-C_{1-4}$ 烷基雜環基、 C_{1-4} 烷醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯基及 C_{1-4} 烷氧羰基；其中 R^8 , R^{15} 及 R^{21} 可互相獨立地視情況在碳上被一或多個 R^{27} 取代；且

R^{20} 與 R^{27} 係獨立選自 鹵基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲基、乙基、苯基、環丙基、環丁基、甲氧基、乙氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、甲烷磺醯基及乙基磺醯基；

為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽、活體內可水解酯、溶劑合物或鹽之溶劑合物。

任何或所有本發明化合物，除了對 GSK3 之選擇性抑制作用以外，係對 GSK3 具有有效抑制作用。

本發明之另一方面係關於式 (I) 化合物，其中 R^2 為鹵基。

本發明之又另一方面係關於式 (I) 化合物，其中 R^2 為氟基。

本發明之另一方面係關於式 (I) 化合物，其中 R^3 為 4-四氫吡喃基或甲基。

本發明之又另一方面係關於式 (I) 化合物，其中 R^4 為氫或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係視情況被一或多個鹵基取代。根據本發明之一項具體實施例， R^4 為 C_{1-3} 烷基。根據本發明之另一項具體實施例， R^4 為甲基。根據本發明之一項具

體實施例， R^4 為三氟甲基。

本發明之一方面係關於式(I)化合物，其中 R^5 為 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_r-$ ；且 r 為0或2。根據本發明之一項具體實施例， R^5 為 $-C(O)-$ 。根據本發明之一項具體實施例， R^5 為 $-S(O)_r-$ ；且 r 為2。

本發明之一方面係關於式(I)化合物，其中 R^5 為 $-O-$ 或 $C(O)O-$ 。

本發明之另一方面係關於式(I)化合物，其中 R^5 為 $-C(O)N(R^{11})-$ 或 $-SO_2N(R^{12})-$ ；其中 R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自氫或 C_{1-6} 烷基。

本發明之又另一方面係關於式(I)化合物，其中 R^6 為 C_{1-6} 烷基或雜環基；其中 R^6 係視情況在碳上被一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{15} 之基團取代。根據本發明之一項具體實施例，該 C_{1-6} 烷基為甲基、乙基、丁-2-基、丁-3-基、丙-2-基及第三-丁基。根據本發明之另一項具體實施例，該雜環基係選自嗎福啉基、高嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫吡咯基、一氮四環基、六氫吡啶基、高六氫吡啶基及高六氫吡啶基。根據本發明之又另一項具體實施例，該雜環基係選自六氫吡啶基、四氫吡咯基、一氮四環基及六氫吡啶基。

根據本發明之一項具體實施例， R^{14} 為 C_{1-6} 烷氧基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、碳環基、雜環基及 $N,N-(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基；其中 R^{14} 係視情況在碳上被一或多個 R^{20} 取代。

根據本發明之一項具體實施例， R^{15} 為 C_{1-4} 烷基或碳環；

其中 R^{15} 係視情況在碳上被一或多個 R^{27} 取代。

本發明之一方面係關於式 (I) 化合物，其中 R^8 為 C_{1-4} 烷基，且其中 R^8 可視情況在碳上被一或多個 R^{27} 取代。

根據本發明之一項具體實施例， R^{27} 為羥基、鹵基、乙氧基、甲氧基或苯基。

本發明之另一方面係關於式 (I) 化合物，其中 X^2 , X^3 及 X^4 之至少一個係選自 N， X^2 , X^3 或 X^4 之其他兩個係獨立選自 N 或 $C(R^9)$ 。根據本發明之一項具體實施例， X^3 或 X^4 為 N。

本發明之又另一方面係關於式 (I) 化合物，其中 R^9 為氫、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或鹵基。根據本發明之一項具體實施例， R^9 為氫。根據本發明之一項具體實施例，其中 R^9 之一為鹵基。根據本發明之另一項具體實施例，該鹵基為氯基。

R^{10} 之其他適當意義為例如氟基、氰基、甲基及乙基，而 R^{11} 與 R^{12} 之其他適當意義為例如氫與 C_{1-3} 烷基。

本發明之一方面係關於式 (I) 化合物，其中 R^1 為基團 $-R^5-R^6$ ；

X^1 , X^2 , X^3 及 X^4 之至少一個係選自 N， X^1 , X^2 , X^3 或 X^4 之其他三個係獨立選自 N 或 $C(R^9)$ ，其條件是 X^1 , X^2 , X^3 或 X^4 之不超過兩個係選自 N；

R^2 為鹵基；

R^3 為甲基或 4-四氫吡喃基；

R^4 為 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係視情況被一或多個鹵基取代；

R^5 係選自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_r-$ 及 $-SO_2N(R^{12})-$ ；其中 R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自 氫或 C_{1-6} 烷基，且該烷基係視情況被一或多個 R^{13} 取代，且 r 為 2；

R^6 為 C_{1-6} 烷基或雜環基；其中 R^6 係視情況在碳上被一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{15} 之基團取代；

R^9 為 氫或鹵基；

R^{14} 係選自 鹵基、 C_{1-6} 烷基、碳環、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基、雜環基及 C_{1-6} 烷氧基；其中 R^{14} 係視情況在碳上被一或多個 R^{20} 取代；

R^{15} 為 C_{1-4} 烷基或碳環；其中 R^{15} 係視情況在碳上被一或多個 R^{27} 取代；且

R^{20} 與 R^{27} 係獨立選自 鹵基、甲氧基、乙氧基及苯基。

本發明之另一方面係關於如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^1 為基團 $-R^5-R^6$ ； X^1, X^2, X^3 及 X^4 之至少一個係選自 N ， X^1, X^2, X^3 或 X^4 之其他三個係獨立選自 N 或 $C(R^9)$ ，其條件是 X^1, X^2, X^3 或 X^4 之不超過兩個係選自 N ； R^2 為鹵基； R^3 為 4-四氫吡喃基； R^4 為 C_{1-3} 烷基； R^5 為 $-C(O)$ 或 $-S(O)_r-$ 與 $-SO_2N(R^{12})-$ ；且 r 為 2； R^6 為 C_{1-6} 烷基或雜環基；其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{15} 之基團取代； R^9 為 氫； R^{15} 為 C_{1-4} 烷基。

本發明亦提供選自以下之化合物：

5-氟-N-[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽；

一氮四環-1-基-[3-氟基-5-[[5-氟基-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮鹽酸鹽；

N-[5-氟基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽；

N-[5-氟基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺鹽酸鹽；

N-[5-氟基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟基-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽；及

N-[5-氟基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟基-4-[1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽；

或其他其藥學上可接受之鹽或自由態鹼。

本發明亦提供選自以下之化合物：

5-氟-N-[6-(甲磺醯基)吡啶-3-基]-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺；

5-氟-N-{5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺；

5-氟-N-{6-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺；

N-[6-(一氮四環-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺；

(6-乙氧基吡啶-3-基)-{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺；

{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-胺；

N-丁-2-基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-正-丙基-吡啶-2-羧醯胺；

(3,3-二氟四氫吡咯-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(3-甲基-1-六氫吡啶基)甲酮；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-甲基-N-丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-[4-(4-氟苯基)-1-六氫吡啶基]甲酮；

(4-乙基六氫吡啶-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

(4-丁基六氫吡啶-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

N-乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(1-六氫吡啶基)甲酮；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-丙-2-基六氫吡啶-1-基)甲酮；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N,N-二丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺；

(2,6-二甲基-1-六氫吡啶基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N,N-二丙基-吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲氧基-1-六氫吡啶基)甲酮；

N-乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-甲基-吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲基-1-六氫吡啶基)甲酮；

(4-苄基六氫吡啶-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

N-苄基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-丙基-吡啶-2-羧醯胺；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-甲基-N-(2-甲基丙基)吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-氟基-1-六氫吡啶基)甲酮；

N-苄基-N-乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧醯胺；

(4-丁-2-基六氫吡啶-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

N-(環丙基甲基)-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-正-丙基-吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-[4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-基]甲酮；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-丙基六氫吡啶-1-基)甲酮；

N,N-二乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧醯胺；

N-(3-二甲胺基-2,2-二甲基-丙基)-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧醯胺；

(3,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧酸甲酯；

一氫四園-1-基-[3-氯基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

[3-氯基-5-[[5-氟基-4-[3-(氧陸園-4-基)-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮；

[3-氯基-5-[[5-氟基-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮；

N-[6-(一氫四園-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺；

4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟-N-{6-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-3-基}嘧啶-2-胺；

N-[6-(一氫四園-1-基羰基)-5-氯基吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺；

N-{5-氟基-6-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺；

{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(丙-2-基磺醯基)-吡啶-3-基]-胺；

(6-乙烷磺醯基-吡啶-3-基)-{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)-2,4-二氫咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-磺醯胺；

N,N-二甲基-5-[[4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)-2,4-二氫咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-磺醯胺；及

{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺醯基)-吡啶-3-基]-胺；

為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供選自以下之化合物：

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧酸鋰；

一氫四園-1-基-(3,5-二氯吡啶-2-基)甲酮；

(3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮；

5-溴-吡啶-2-磺酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺；

1-(5-溴-吡啶-2-磺醯基)-4-甲基-六氫吡啶；

5-溴-吡啶-2-磺酸二甲基醯胺；及

3,5-二氯-2-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶。

該化合物可在為獲得式(I)化合物之方法中作為中間物使用。

在本專利說明書中，"烷基"一詞包括直鏈與分枝鏈烷基兩者，但對個別烷基譬如"丙基"之指稱，係僅專指直鏈變型。例如，" C_{1-6} 烷基"與" C_{1-4} 烷基"，包括甲基、乙基、丙基、異丙基及第三-丁基。但是，對個別烷基譬如"丙基"之指稱，係僅專指直鏈狀變型，而對個別分枝鏈烷基譬如"異丙基"之指稱，係僅專指分枝鏈變型。類似慣例係適用於其他基團，例如"碳環基 C_{1-3} 烷基- R^{16} "，包括碳環基甲基- R^{16} 、1-碳環基乙基- R^{16} 及2-碳環基乙基- R^{16} 。

"鹵基"一詞係指氟基、氯基、溴基及碘基。

在選用取代基係選自"一或多個"基團之情況下，應明瞭此定義係包括所有取代基均選自所指定基團之一，或取代基係選自所指定基團中之兩種或多種。

"4-7員飽和雜環族基團"為含有4-7個原子之飽和單環狀環，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧，除非另有指明，否則其可經碳或氮連接，其中- CH_2 -基團可視情況被-C(O)-置換，且硫原子可視情況被氧化而形成S-氧化物。"4-7員飽和雜環族基團"一詞之實例與適當意義，係為嗎福啉基、六氫吡啶基、1,4-二氧陸園基、1,3-二氧伍園基、1,2-氧硫伍園基、四氫咪唑基、四氫吡唑基、六氫吡啶基、噻唑啶基、四氫吡咯基、硫代嗎福啉基、高六氫吡啶基及四氫哌喃基。

"氮連結之4-7員飽和環，其視情況含有另一個氮、氧或硫原子"係為含有4-7個原子之飽和單環狀環，經由包含在該環中之氮原子連結至式(I)之含 X^1 - X^4 環。此環視情況含有另一個選自氮、硫或氧之雜原子，其中- CH_2 -基團可視情況

被-C(O)-置換，且選用硫原子可視情況被氧化而形成S-氧化物。"氮連結之4-7員飽和環，其視情況含有另一個氮、氧或硫原子"之特定實例，係為六氫吡啶-1-基與嗎福啉基，特別是嗎福啉基。

"雜環基"為含有4-12個原子之飽和、部份飽和或不飽和，單或雙環狀環，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧，除非另有指明，否則其可經碳或氮連接，其中-CH₂-基團可視情況被-C(O)-置換，環氮原子可視情況帶有C₁₋₆烷基，及形成四級化合物或環氮，及/或硫原子可視情況被氧化而形成N-氧化物與或S-氧化物。"雜環基"一詞之實例與適當意義，係為嗎福啉基、六氫吡啶基、吡啶基、哌喃基、吡咯基、異噻唑基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、1,3-苯并二氧五環烯基、噻二唑基、六氫吡啶基、噻唑啶基、四氫吡咯基、硫代嗎福啉基、二氫吡咯基、高六氫吡啶基、3,5-二氧六氫吡啶基、四氫哌喃基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、異噻唑基、N-甲基吡咯基、4-吡啶酮、1-異喹啉酮、2-四氫吡咯酮、4-噻唑啶酮、吡啶-N-氧化物及喹啉-N-氧化物。於本發明之一方面，"雜環基"為含有5或6個原子之飽和、部份飽和或不飽和、單或雙環狀環，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧，除非另有指明，否則其可經碳或氮連結，-CH₂-基團可視情況被-C(O)-置換，且環硫原子可視情況被氧化而形成S-氧化物。

"碳環基"為飽和、部份飽和或不飽和，單或雙環狀碳環，含有3-12個原子；其中-CH₂-基團可視情況被-C(O)-置換。特

定言之，"碳環基"為含有5或6個原子之單環狀環，或含有9或10個原子之雙環狀環。關於"碳環基"之適當意義包括環丙基、環丁基、1-酮基環戊基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、苯基、萘基、四氫萘基、氫茛基或1-酮基氫茛基。

"C₁₋₆烷氧基"之實例包括甲氧基、乙氧基及丙氧基。"C₁₋₆烷鹼胺基"之實例包括甲鹼胺基、乙鹼胺基及丙鹼基胺基。"C₁₋₆烷基S(O)_a，其中a為0, 1或2"之實例，包括甲硫基、乙硫基、甲基亞磺鹼基、乙基亞磺鹼基、甲磺鹼基及乙基磺鹼基。"C₁₋₆烷鹼基"之實例包括丙鹼基與乙鹼基。"N-(C₁₋₆烷基)胺基"之實例包括甲胺基與乙胺基。"N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺基"之實例包括二-N-甲胺基、二-(N-乙基)胺基及N-乙基-N-甲胺基。"N-(C₁₋₆烷基)胺磺鹼基"之實例為N-(甲基)胺磺鹼基與N-(乙基)胺磺鹼基。"N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺磺鹼基"之實例為N,N-(二甲基)胺磺鹼基與N-(甲基)-N-(乙基)胺磺鹼基。"N-(C₁₋₆烷基)胺甲鹼基"之實例為甲胺基羰基與乙胺基羰基。"N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺甲鹼基"之實例為二甲胺基羰基與甲基乙胺基羰基。"C₁₋₆烷基磺鹼基胺基"之實例包括甲基磺鹼基胺基、異丙基磺鹼基胺基及第三-丁基磺鹼基胺基。"C₁₋₆烷基磺鹼基"之實例包括甲基磺鹼基、異丙基磺鹼基及第三-丁基磺鹼基。

"-C₁₋₄烷基碳環基"與"-C₁₋₄烷基雜環基"術語，包括一與四個碳原子間之直鏈與分枝鏈烷基兩者，其接著個別連結至碳環或雜環。術語碳環與雜環均如上文定義。因此，C₁₋₄

烷基碳環基之非限制性實例，包括苄基、2-苯基乙基、1-苯基乙基、環丙基甲基及環己基乙基。C₁₋₄烷基雜環基之非限制性實例包括吡啶-3-基甲基、氧伍園-2-基-甲基、2-(4-六氫吡啶基)乙基及1-噻吩-2-基乙基。

本發明化合物之適當藥學上可接受之鹽係為例如足夠鹼性之本發明化合物之酸加成鹽，例如與例如無機或有機酸之酸加成鹽，該酸類例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、三氟醋酸、檸檬酸或順丁烯二酸。此外，足夠酸性之本發明化合物之適當藥學上可接受鹽，係為鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽，鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽，銨鹽，或與提供生理學上可接受陽離子之有機鹼之鹽，例如與甲胺、二甲胺、三甲胺、六氫吡啶、嗎福啉或參-(2-羥乙基)胺之鹽。

一些式(I)化合物可具有立體原中心及/或幾何異構中心(E-與Z-異構物)，且應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種光學、非對映異構物及幾何異構物，其具有GSK3抑制活性。

本發明係關於式(I)化合物之任何及所有互變異構形式，其具有GSK3抑制活性。

式(I)化合物之定義亦包括其活體內可水解酯類、溶劑合物或鹽之溶劑合物。

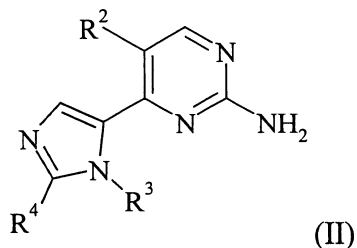
亦應明瞭的是，某些式(I)化合物可以已溶劑化合以及未溶劑化合形式例如水合形式存在。應明瞭的是，本發明係涵蓋具有GSK3抑制活性之所有此種溶劑化合形式。

製備方法

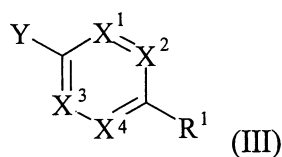
本發明亦提供一種製備式(I)化合物，或其藥學上可接受

之鹽或其活體內可水解酯之方法，此方法包括：

a) 使式(II)嘓啖：



與式(III)化合物反應：



其中Y為可置換基團；且

除非另有指明，否則R¹, R², R³, R⁴, X¹, X², X³及X⁴均如式(I)中之定義；

及接著視情況：

b)使式(I)化合物轉化成另一種式(I)化合物；

c)移除任何保護基；及

d)形成藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

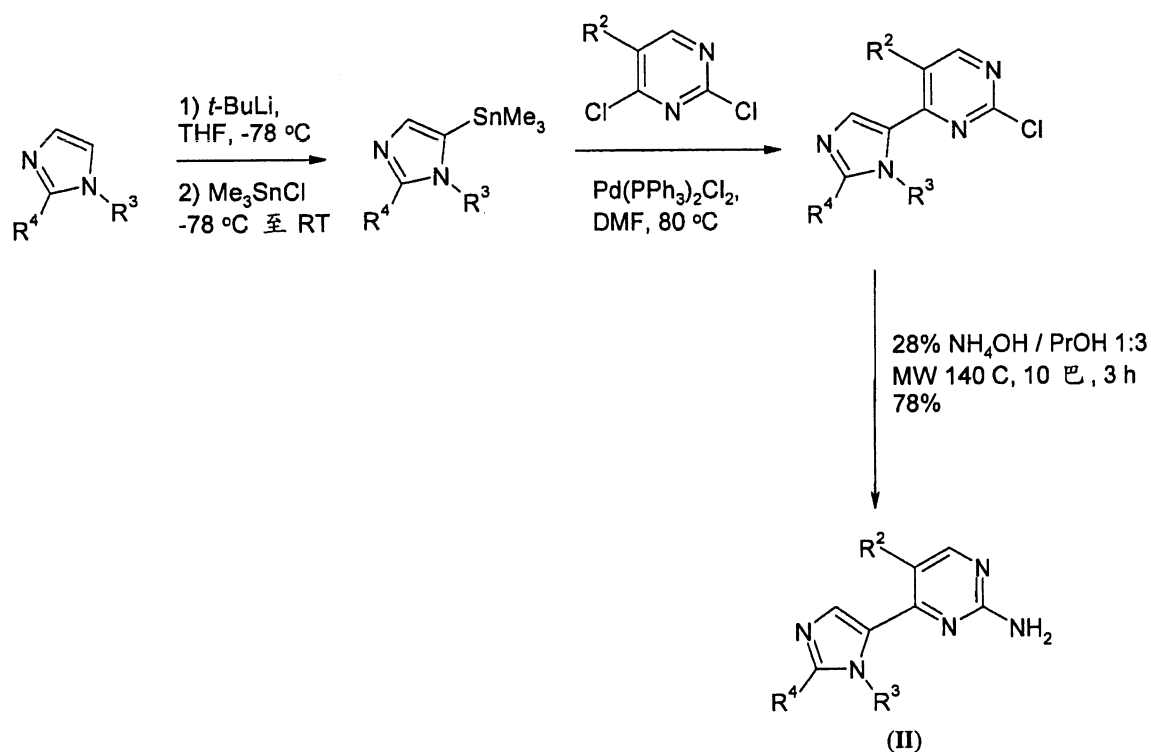
Y為如上文所提及之可置換基團。關於Y之適當意義為例如鹵基(譬如氯基、溴基或碘基)或磺醯基氧基(譬如三氟甲烷磺醯基氧基)。根據本發明之一項具體實施例，Y為氯基、溴基或碘基。

關於上述反應之特定反應條件如下：

步驟a)：式(II)胺類與式(III)化合物可在標準Buchwald-Hartwig條件下(例如，參閱*J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215；*J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451；*J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6653；*J. Org. Chem.*, **62**, 1568與6066)一起反應，例如於醋酸鈹存在下，在適當溶劑

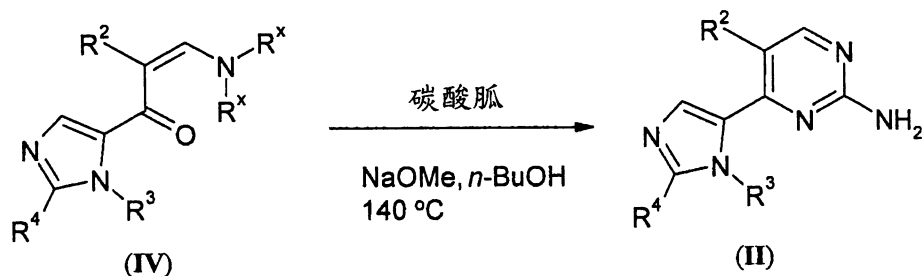
中，例如芳族溶劑，譬如甲苯、苯或二甲苯，使用適當鹼，例如無機鹼，譬如碳酸鈉，或有機鹼，譬如第三-丁醇鉀，於適當配位體存在下，譬如2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘或2-二環己基膦基-2',4',6'-三異-丙基-1,1'-聯苯，且在25至80°C範圍之溫度下。

式(II)嘓啶類，其中R³為甲基；且R²與R⁴均如式(I)中之定義，可根據圖式1製成：



圖式 1

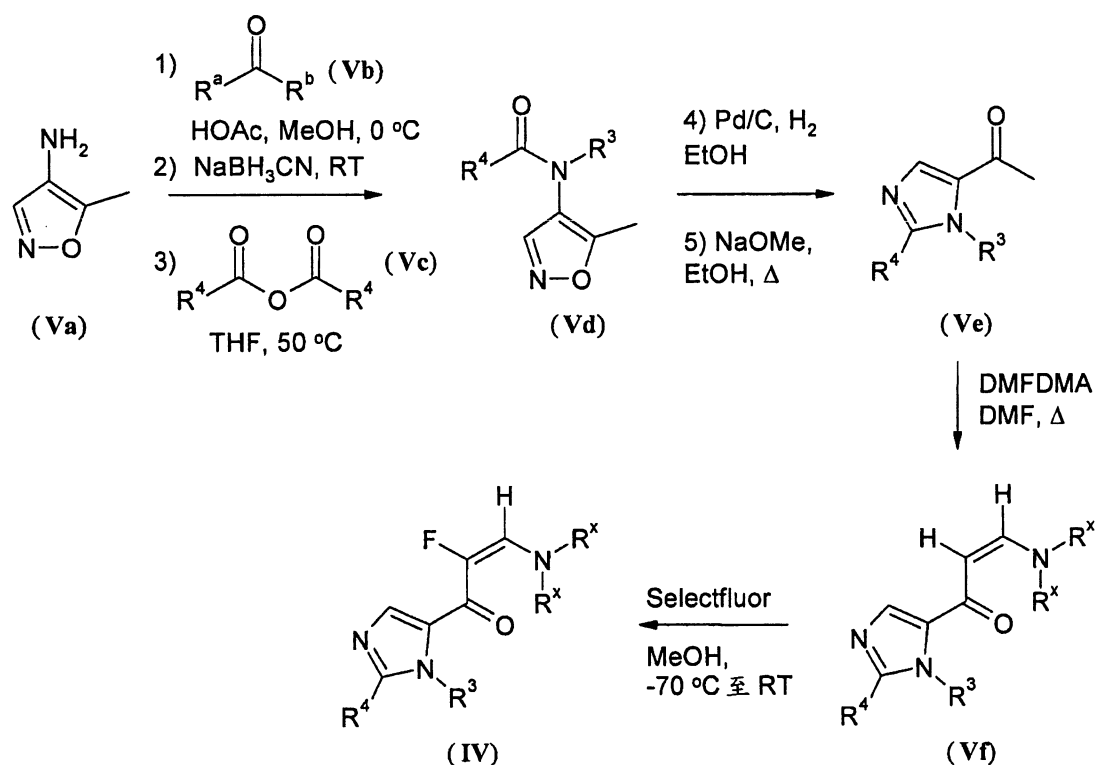
式(II)嘓啶類之合成係描述於圖式2中，其中R^x係選自相同或不同C₁₋₆烷基，且R², R³及R⁴均如式(I)中之定義。



圖式 2

式(III)化合物係為市購可得之化合物，或其係為文獻上已知，或其可藉由此項技藝中已知之標準方法製成。

式(IV)化合物，其中 R^3 具有一般結構 R^a-CH-R^b ，其中 R^a 與 R^b 為氫或一起形成四氫呋喃環，其中 R^4 為氫或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基可視情況被一或多個鹵基取代，且其中 R^2 為氟基，而 R^x 係如上文定義，可根據圖式3製成，其中

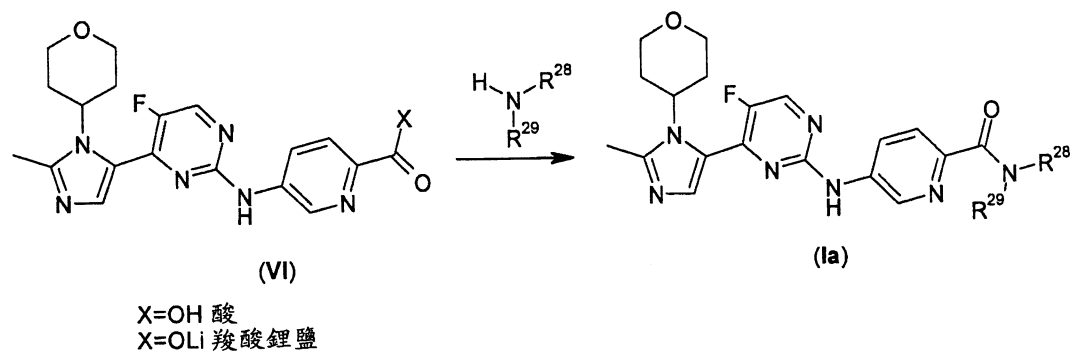


圖式3

式(Va)、(Vb)及(Vc)化合物係為市購可得之化合物，或其係為文獻上已知，或其可藉由此項技藝中已知之標準方法製成。化合物(Vf)可環繞烯烴以無論是E或Z構形存在。

式(Ia)化合物可經由使酸中間物(VI)與一級或二級胺類反應而製成，如圖式4中所示。此反應可藉由將酸或羧酸鹽與偶合劑，於極性非質子性溶劑中混合，接著添加一級或二級胺而達成。醯胺化條件係涉及例如將該羧酸鹽或酸、偶

合劑(譬如 HBTU 或 CDI)、鹼譬如 DIPEA 之混合物一起採用於溶劑中，譬如 DCM、N-甲基四氫吡咯酮或二甲基甲醯胺，然後，在室溫下添加胺。在此實例中， $C(O)NR^{28}R^{29}$ 係被定義為上述 $-R^5-R^6$ 。



圖式 4

應明瞭的是，本發明化合物中之某些不同環取代基可藉由標準芳香族取代反應引進，或藉習用官能基修正而產生，無論是在上文所提及方法之前或緊接於其後，且其本身係被包含在本發明之方法方面中。此種反應與修正，包括例如取代基利用芳香族取代反應之引進、取代基之還原作用、取代基之烷基化作用及取代基之氧化作用。關於此種程序之試劑與反應條件係為化學技藝上所習知。芳香族取代反應之特定實例，包括引進硝基，使用濃硝酸，引進醯基，使用例如鹵化醯與路易士酸(譬如三氯化鋁)，於Friedel Crafts條件下；引進烷基，使用烷基鹵化物與路易士酸(譬如三氯化鋁)，於Friedel Crafts條件下；及引進鹵基。修正之特定實例，包括硝基之還原成胺基，藉由例如以鎳觸媒之催化氫化作用或以鐵處理，於鹽酸存在下，並加熱；烷硫基之氧化成烷基亞磺醯基或烷基磺醯基。

亦應明瞭的是，在本文中所提及之一些反應中，可能必須/想要保護化合物中之任何敏感性基團。其中必須或想要保護之情況，以及用於保護之適當方法，係為熟諳此藝者所已知。習用保護基可根據標準實務使用(關於說明，可參閱 T. W. Green, 有機合成之保護基, John Wiley & Sons, 1991)。因此，若反應物包含譬如胺基、羧基或羥基之基團，則一般可能期望在本文所提及之一些反應中保護該基團。

對於胺基或烷胺基之適當保護基，係為例如鹽基，例如烷鹽基，譬如乙鹽基，烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基或第三-丁氧羰基，芳基甲氧羰基，例如苄氧羰基，或芳鹽基，例如苯甲鹽基。關於上文保護基之去除保護條件，將必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如鹽基，譬如烷鹽基，或烷氧羰基或芳鹽基，可例如以適當鹼，譬如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或鈉，藉由水解作用移除。或者，鹽基，譬如第三-丁氧羰基，可例如經由以適當酸，譬如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟醋酸處理而移除，而芳基甲氧羰基，譬如苄氧羰基，可例如在觸媒上，譬如碳載鈀，藉由氫化作用，或經由以路易斯酸例如參(三氟醋酸)硼處理而移除。對於一級胺基之適當替代保護基為例如酞鹽基，其可藉由以烷基胺例如二甲胺基丙胺，或以肼處理而移除。

對於羥基之適當保護基為例如鹽基，例如烷鹽基，譬如乙鹽基，芳鹽基，例如苯甲鹽基，或芳基甲基，例如苄基。關於上文保護基之去除保護條件，將必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如鹽基，譬如烷鹽基或芳鹽基，可例

如以適當鹼，譬如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或鈉，藉由水解作用移除。或者，芳基甲基，譬如苄基，可例如在觸媒上，譬如碳載鈀，藉由氫化作用移除。

對於羧基之適當保護基為例如酯化基團，例如甲基或乙基，其可例如以鹼，譬如氫氧化鈉，藉由水解作用移除，或例如第三-丁基，其可例如以酸，例如有機酸，譬如三氟醋酸處理而移除，或例如苄基，其可例如在觸媒上，譬如碳載鈀，藉由氫化作用移除。

保護基可在合成中之任何合宜階段下，使用化學技藝上習知之習用技術移除。

一般方法

所使用之所有溶劑均為分析級，且市購可得之無水溶劑係例行性地用於反應。反應典型上係在氮或氬之惰性大氣下進行。

^1H , ^{19}F 及 ^{13}C NMR 光譜係被記錄在裝有 5 毫米 BBO 探針頭而具有 Z-梯度之 Varian Unity+ 400 NMR 光譜儀，或裝有 5 毫米 BBI 探針頭之 Varian Gemini 300 NMR 光譜儀，或裝有 60 微升雙逆流探針頭而具有 Z-梯度之 Bruker Avance 400 NMR 光譜儀，或裝有 4-核探針頭而裝有 Z-梯度之 Bruker DPX400 NMR 光譜儀，或裝有 5 毫米 BBI 探針頭而具有 Z-梯度之 Bruker Avance 600 NMR 光譜儀上。除非特別在實例中指出，否則光譜係在對於質子為 400 MHz、對於氟-19 為 376 MHz 及對於碳-13 為 100 MHz 下記錄。

使用下列參考訊息：DMSO- d_6 之中線 δ 2.50 (1H), δ 39.51

(13C); CD_3OD 之中線 δ 3.31 (1H) 或 δ 49.15 (13C); CDCl_3 δ 7.26 (1H), 及 CDCl_3 之中線 δ 77.16 (13C) (除非另有指出)。NMR 光譜係無論是從高至低磁場或從低至高磁場報告。

質譜係被記錄在 Waters LCMS 上, 其包含 Alliance 2795 (LC)、Waters PDA 2996 及 ZQ 單一四極質譜儀。此質譜儀係裝有以正或負離子模式操作之電噴霧離子源 (ESI)。毛細管電壓為 3 kV, 而圓錐體電壓為 30 V。質譜儀係在 m/z 100-700 之間, 以 0.3 秒之掃描時間掃描。分離係在無論是 Waters X-Terra MS C8 (3.5 微米, 50 或 100 毫米 x 2.1 毫米內徑), 或得自 ScantecLab 之 ACE 3 AQ (100 毫米 x 2.1 毫米內徑) 上進行。流率係個別被調整至 1.0 或 0.3 毫升/分鐘。柱溫係被設定為 40°C 。線性梯度係使用中性或酸性流動相系統施加, 在 100% A (A: 95: 5 10 mM NH_4OAc : MeCN, 或 95: 5 8 mM HCOOH : MeCN) 下開始, 於 100% B (MeCN) 下終止。

或者, 質譜係被記錄在 Waters LCMS 上, 其包含 Alliance 2690 分離模組、Waters 2487 雙 1 吸光率偵測器 (220 與 254 毫微米) 及 Waters ZQ 單一四極質譜儀。質譜儀係裝有以正或負離子模式操作之電噴霧離子源 (ESI)。毛細管電壓為 3 kV, 而圓錐體電壓為 30 V。質譜儀係在 m/z 97-800 之間, 以 0.3 或 0.8 秒之掃描時間掃描。分離係在 Chromolith Performance RP-18e (100 x 4.6 毫米) 上進行。施用線性梯度, 在 95% A (A: 0.1% HCOOH (水溶液)) 下開始, 於 100% B (MeCN) 下終止, 於 5 分鐘內。流率: 2.0 毫升/分鐘。

微波加熱係在單一模式微波腔穴中進行, 在 2450 MHz 下

產生連續照射。

HPLC 分析係在包含 G1379A 微真空除氣器、G1312A 二元泵、G1367A 井板自動取樣器、G1316A 恒溫管柱隔室及 G1315B 二極體陣列偵測器之 Agilent HP1000 系統上進行。

管柱：X-Terra MS，Waters，3.0 x 100 毫米，3.5 微米。柱溫係被設定為 40°C，而流率為 1.0 毫升/分鐘。二極體陣列偵測器係從 210 至 300 毫微米掃描，階層與峰寬係個別被設定為 2 毫微米與 0.05 分鐘。施用線性梯度，在 100% A (A: 95: 5 10 mM NH₄OAc: MeCN) 下開始，並於 100% B (B: MeCN) 下終止，於 4 分鐘內。

或者，HPLC 分析係在 Gynkotek P580 HPG 上進行，其包含梯度液泵，與裝有 Chromolith Performance RP 管柱 (C18，100 毫米 x 4.6 毫米) 之 Gynkotek UVD 170S UV-可見光偵測器。柱溫係被設定為 +25°C。施用線性梯度，使用 MilliQ 水中之 MeCN/0.1 三氟醋酸，從 10% 至 100% MeCN 操作，於 5 分鐘內。流率：3 毫升/分鐘。

反應後之典型處理程序包括產物以溶劑(譬如醋酸乙酯)之萃取，以水洗滌，接著為有機相以 MgSO₄ 或 Na₂SO₄ 之脫水乾燥，過濾，及溶液在真空中之濃縮。

薄層層析法 (TLC) 係在 Merck TLC-板 (矽膠 60F₂₅₄) 上進行，及 UV 呈現光點。急驟式層析係在 Combi Flash[®] Companion[™] 上，使用 RediSep[™] 正相急驟式管柱進行。用於急驟式層析之典型溶劑為 氯仿/甲醇、DCM/甲醇、庚烷/醋酸乙酯、氯仿/甲醇/氨(水溶液)及 DCM/甲醇/NH₃(水溶液)之混合物。SCX

離子交換管柱係在 Isolute[®]管柱上進行。經過離子交換管柱之層析典型上係在溶劑譬如甲醇中進行。

預備層析法係在具有二極體陣列偵測器之 Waters 自動純化 HPLC 上進行。管柱：XTerra MS C8，19 x 300 毫米，10 微米。具有 MeCN/(95：5 0.1M NH₄ OAc：MeCN) 之狹窄梯度液，係在流率為 20 毫升/分鐘下使用。或者，純化係在半預備之 Shimadzu LC-8A HPLC 上達成，其具有 Shimadzu SPD-10A UV-可見光偵測器，裝有 Waters Symmetry[®]管柱(C18，5 毫米，100 毫米 x 19 毫米)。具有 MeCN/0.1% 三氟醋酸在 MilliQ 水中之狹窄梯度液，係於流率為 10 毫升/分鐘下使用。

最後產物之鹽酸鹽之形成，典型上係在溶劑或溶劑混合物中，譬如乙醚、四氫呋喃、DCM/ 甲苯、DCM/ 甲醇，接著添加乙醚中之 1M 氯化氫而進行。

已使用下列縮寫：

aq.	水溶液；
CDI	羰基二咪唑；
CHCl ₃	氯仿；
CDCl ₃	氘化氯仿；
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷；
Cs ₂ CO ₃	碳酸鈯；
DCM	二氯甲烷；
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺；
DMF	N,N-二甲基甲醯胺；
DMFDMA	二甲基甲醯胺二甲基縮醛；

DMSO	二甲亞砜；
EtOAc	醋酸乙酯；
EtOH	乙醇；
HBTU	六氟磷酸 O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基鎳
HOAc	醋酸；
HCOOH	甲酸；
MeCN	乙腈；
MeOH	甲醇；
Me ₃ SnCl	氯化三甲基錫；
MgSO ₄	硫酸鎂；
Min	分鐘；
NaBH ₃ CN	氰基硼氫化鈉；
NaHCO ₃	碳酸氫鈉；
NaOMe	甲醇鈉；
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉；
n-BuOH	正-丁醇；
NH ₃	氨；
NH ₄ OAc	醋酸銨；
NH ₄ OH	氫氧化銨；
o.n.	過夜
Pd/C	鈀 / 碳；
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	二氯化雙(三苯膦)鈀；
Pd ₂ (dba) ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀；
PrOH	丙-1-醇；

r.t. 或 RT	室溫；
Ret. T	滯留時間；
Selectfluor	N-氟-N'-氯基甲基-三乙二胺-雙(四氟硼酸鹽)；
THF	四氫呋喃；
t-BuLi	第三-丁基鋰；
黃磷(Xantphos)	9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)二苯并呋喃；及
X-Phos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異-丙基-1,1'-聯苯

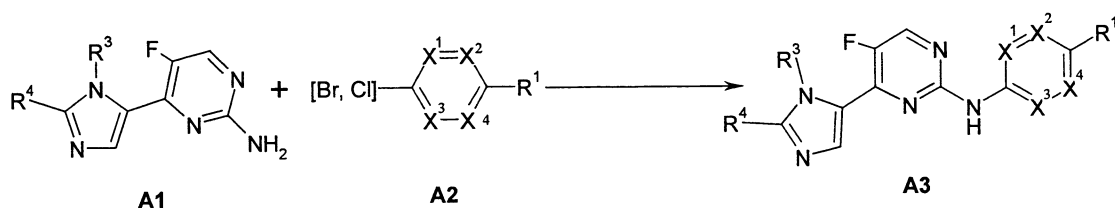
所使用之起始物質係無論是可得自商業來源，或根據文獻程序製備，且具有根據所報告之實驗數據。

化合物已無論是使用 ACD/Name，8.08 或 9 版軟體命名，得自先進化學發展公司 (ACD/Labs), Toronto ON, Canada, www.acdlabs.com, 2004，或根據 IUPAC 慣用法命名。

一般方法 A 至 C

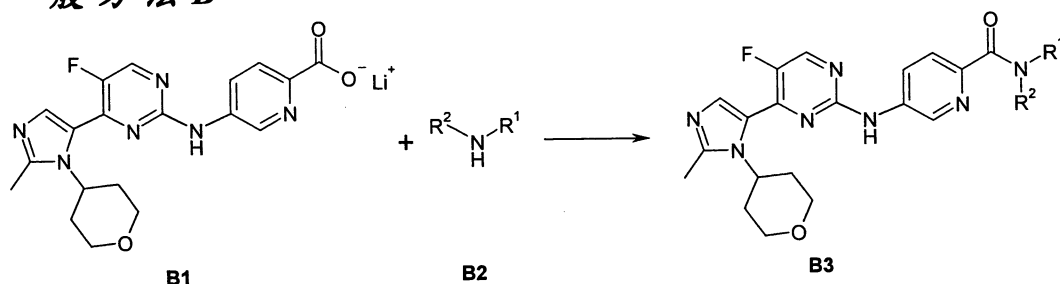
在下文一般方法 A 至 C 中，基團 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 及 Y 係獨立地使用，以表示各結構內之不同取代。 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 及 Y 之身分，將為熟諳此藝者以關於各特殊實例之起始物質與中間物為基礎而明瞭。例如，在實例 1 中，其係參考一般方法 A，A1 為 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺，以致 R^3 為 4-四氫呋喃基，且 R^4 為甲基，而 A2 為 2-溴基-5-(甲磺醯基)吡啶，以致 X^1 為 N， X^2 , X^3 及 X^4 為 CH，且 R^1 為磺醯基甲烷。

一般方法 A



將 A1 (1.01-1.27 當量)、A2 (1.0 當量) 及 Cs_2CO_3 (1.6-2.25 當量) 在無水 1,4-二氧陸園中混合，並將混合物以氫沖洗 5 分鐘，然後添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05-0.2 當量) 與 X-Phos 或 黃磷 (Xantphos) (0.10-0.20 當量)。將混合物以氫沖洗，接著，在密封管中，於 $+90 - +100^\circ\text{C}$ 下加熱，直到反應完成為止。處理係根據下述程序之一進行：1) 將反應混合物以 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 之混合物稀釋，以 CH_2Cl_2 萃取產物，使合併之有機相脫水乾燥 (Mg_2SO_4)，過濾及濃縮。2) 將反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋，過濾及濃縮。3) 於真空中移除溶劑，並使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，及以經稀釋之 NaHCO_3 (水溶液) 或水洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾及濃縮。於矽膠上使用預備 HPLC 或層析進行純化。製成無論是自由態鹼或 HCl 鹽。

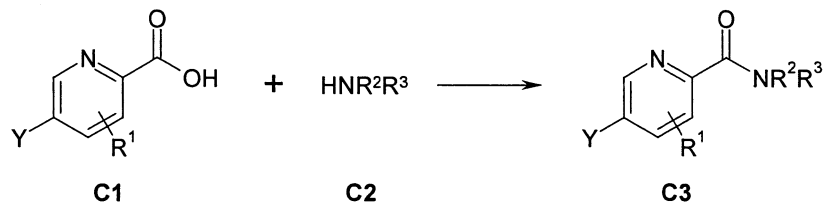
一般方法 B



於 B1 (0.12 毫莫耳 1.0 當量) 在無水 DMF (0.65 毫升) 中之溶液內，添加 HBTU (59 毫克，0.15 毫莫耳 1.2 當量)、胺 B2 或其鹽 (0.16 毫莫耳，1.3 當量) 及 DIPEA (48 毫克，0.37 毫莫耳，對於自由態胺為 3 當量，而對於各當量之鹽為 1 份額外當量)。

將反應混合物於室溫下振盪過夜。粗產物係藉預備之 HPLC 純化。

一般方法 C



將二氯化亞硫醴(5 毫升)添加至 C1 (1.0 當量) 中。在添加 2 滴無水 DMF 後，使反應混合物於氮大氣下回流 30 分鐘。在真空中蒸發溶劑，並使殘留物溶於 CH_2Cl_2 中(直到獲得透明溶液為止)。逐滴添加 C2 (1.0 當量)，接著添加三乙胺(1.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後將其以 CH_2Cl_2 稀釋，以飽和 NaHCO_3 (水溶液) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4) 及過濾。於真空中蒸發溶劑，並將粗產物使用急驟式管柱層析純化。

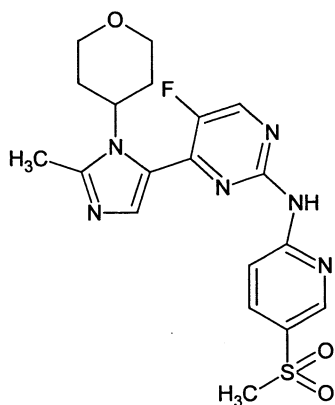
【實施方式】

實例

本發明將進一步藉由下述實例更詳細地說明，其並非欲被解釋為限制本發明。

實例 1

5-氟-N-[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽

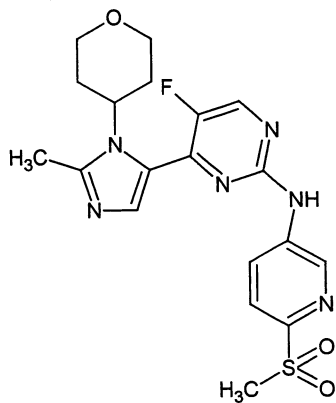


標題化合物係根據一般方法 A，使用 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(按實例 6 中所述)(50 毫克，0.18 毫莫耳)與 2-溴基-5-(甲磺醯基)吡啶(42 毫克，0.18 毫莫耳)製成，而得標題化合物(34 毫克，44%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 9.19 (s, 1H) 8.91 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 8.48-8.53 (m, 2H) 8.12 (dd, $J = 8.84, 2.53$ Hz, 1H) 7.65 (d, $J = 3.79$ Hz, 1H) 5.10 (tt, $J = 12.28, 4.26$ Hz, 1H) 4.10 (dd, $J = 11.62, 4.29$ Hz, 2H) 3.34-3.44 (m, 2H) 3.09 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 2.46 (qd, $J = 12.46, 4.55$ Hz, 2H) 1.91 (dd, $J = 12.25, 2.65$ Hz, 2H); MS (ES) m/z 433 ($M+1$).

實例 2

5-氟-N-[6-(甲磺醯基)吡啶-3-基]-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺



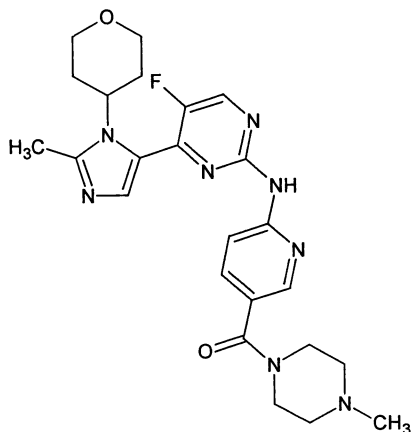
標題化合物係根據一般方法 A，使用 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(按實例 6 中所述)

(50 毫克，0.18 毫莫耳) 與 5-溴基-2-(甲磺醯基)吡啶 (42 毫克，0.18 毫莫耳) 製成，而得標題化合物 (36 毫克，46%)。

^1H NMR (氯仿- d) δ ppm 8.85 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H) 8.34-8.39 (m, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.00 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H) 7.69 (d, $J = 3.79$ Hz, 1H) 4.99-5.09 (m, 1H) 4.10 (dd, $J = 11.62, 4.80$ Hz, 2H) 3.36 (td, $J = 11.87, 1.77$ Hz, 2H) 3.20 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 2.48-2.60 (m, 2H) 1.87 (dd, $J = 12.38, 3.28$ Hz, 2H); MS (ES) m/z 433 ($M+1$).

實例 3

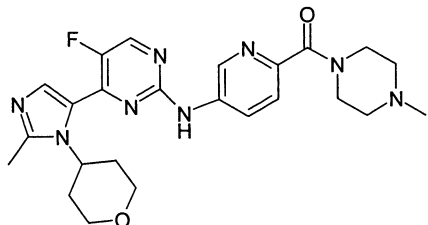
5-氟-N-{5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘓啶-2-胺



標題化合物係根據一般方法 A，使用 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘓啶-2-胺 (按實例 6 中所述) (35 毫克，0.13 毫莫耳) 與 1-[(6-氯基吡啶-3-基)羰基]-4-甲基六氫吡啶 (於 WO 2003082853 中報告) (27 毫克，0.11 毫莫耳) 製成，而得標題化合物 (60 毫克，100%)。MS (ES, 滯留時間：2.53 分鐘) m/z 385 ($M+1$).

實例 4

5-氟-N-{6-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

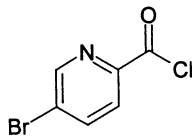


標題化合物係根據一般方法 A，使用 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺 (按實例 6 中所述) (26 毫克，0.095 毫莫耳) 與 1-[(5-溴基吡啶-2-基)羰基]-4-甲基六氫吡啶 (得自實例 4b) (27 毫克，0.095 毫莫耳) 製成，以 61% (28 毫克) 產率獲得標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.95 (s, 1H) 8.79 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H) 8.64 (d, $J = 2.76$ Hz, 1H) 8.11 (dd, $J = 8.66, 2.64$ Hz, 1H) 7.55 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H) 7.35 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H) 5.03-4.91 (m, 1H) 3.81 (dd, $J = 11.42, 4.14$ Hz, 2H) 3.67-3.56 (m, 2H) 3.56-3.47 (m, 2H) 3.11 (t, $J = 11.29$ Hz, 2H) 2.54 (s, 3H) 2.40-2.31 (m, 2H) 2.31-2.24 (m, 2H) 2.18 (s, 3H) 2.24-2.10 (m, 2H) 1.78 (dd, $J = 12.17, 2.38$ Hz, 2H). MS (ES) m/z 481 (M+1).

1-[(5-溴基吡啶-2-基)羰基]-4-甲基六氫吡啶係按下述製成：

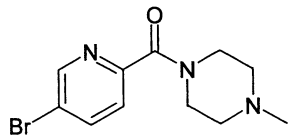
實例 4(a) 5-溴基吡啶-2-氯化碳醯



將二氯化亞硫醯 (8.15 克，68.5 毫莫耳) 與無水 DMF (催化量) 添加至 5-溴基吡啶-2-羧酸 (0.50 克，2.48 毫莫耳) 中，並使

反應混合物回流，直到獲得透明溶液為止。於真空中移除過量二氯化亞硫醯，而產生粗產物，將其直接使用，無需進一步純化或分析。

實例 4(b) 1-[(5-溴基吡啶-2-基)羰基]-4-甲基六氫吡啶



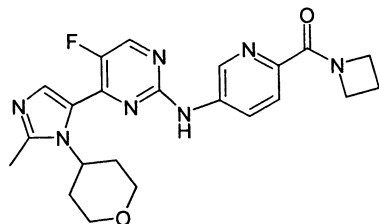
將 1-甲基六氫吡啶 (0.13 克，1.3 毫莫耳) 與三乙胺 (0.13 克，1.3 毫莫耳) 連續添加至實例 4(a) 中所獲得之 5-溴基吡啶-2-氯化碳醯 (0.27 克，1.24 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，並將反應物於環境溫度下攪拌，直到反應完成為止。將有機相稀釋 (CH_2Cl_2)，以 i) 飽和 NaHCO_3 水溶液，ii) 水洗滌。然後添加無水 EtOH，接著蒸乾。粗產物係以 89% (0.31 克) 產率獲得。將此物質使用於下一步驟 (實例 4)，無需進一步純化。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H) 8.18 (dd, $J = 8.41, 2.38$ Hz, 1H) 7.55 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H) 3.68-3.58 (m, 2H) 3.40-3.33 (m, 2H) 2.40-2.33 (m, 2H) 2.29-2.22 (m, 2H) 2.19 (s, 3H).

MS (ES) m/z 286 (^8Br) ($M+1$).

實例 5

N-[6-(一氣四環-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘓啶-2-胺



標題化合物係根據一般方法 A，惟矽膠管柱上之第二次純化為必須的，以獲得純物質，使用 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(按實例 6 中所述)(36 毫克，0.13 毫莫耳)與 2-(一氮四環-1-基羰基)-5-溴基吡啶(於 WO 2005014571 中報告)(32 毫克，0.13 毫莫耳)製成，以 18% (10 毫克)產率獲得標題化合物。

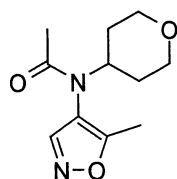
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.03 (s, 1H) 8.88 (d, J = 2.26 Hz, 1H) 8.66 (d, J = 2.51 Hz, 1H) 8.12 (dd, J = 8.66, 2.64 Hz, 1H) 7.89 (d, J = 8.53 Hz, 1H) 7.37 (d, J = 3.51 Hz, 1H) 5.06-4.95 (m, 1H) 4.57 (t, J = 7.65 Hz, 2H) 4.05 (t, J = 7.70 Hz, 2H) 3.82 (dd, J = 11.42, 4.14 Hz, 2H) 3.12 (t, J = 11.04 Hz, 2H) 2.55 (s, 3H) 2.31-2.13 (m, 4H) 1.81 (dd, J = 12.05, 2.26 Hz, 2H). MS (ES) m/z 438 (M+1).

主要中間物係按下述實例 6-9 製成：

實例 6

5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

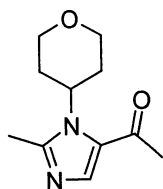
實例 6(a) 4-[N-乙酰基-N-(四氫-2H-呋喃-4-基)]胺基-5-甲基異呋唑



使 5-甲基-4-胺基-異呋唑 (Reiter, L.A., *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2714-2726) (0.68 克，5.1 毫莫耳) 與醋酸 (0.61 克，10.2 毫莫耳) 溶於 MeOH (20 毫升) 中。添加四氫-2H-呋喃-4-酮 (0.76 克，7.6 毫莫耳)，並使混合物冷卻至 0-(-5)°C，並攪拌 1 小時。於 -5

℃下，將氰基硼氫化鈉(0.32克，5.1毫莫耳)添加至反應混合物中，會造成弱放熱及氣體釋出。移除冷卻浴，並將混合物於室溫下攪拌1小時，接著添加第二份氰基硼氫化鈉(0.1克，1.6毫莫耳)。於室溫下攪拌2小時後，將混合物過濾，並使濾液在真空中濃縮。使殘留物溶於甲苯中，且再濃縮。使殘留物溶於THF(10毫升)中，及添加醋酸酐(1.56克，15.3毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，然後在+50℃下1小時。於真空中移除揮發性物質，並使殘留物溶於甲苯中，且在真空中濃縮，而得標題化合物(1.36克，78%)。
 ^1H NMR (CDCl_3) ppm δ 8.04 (s, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.49-1.23 (m, 2H); MS (ESI) m/z 225 ($M+1$).

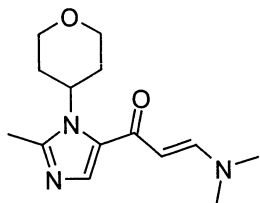
實例 6(b) 5-乙醯基-2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑



使4-[N-乙醯基-N-(四氫-2H-呋喃-4-基)]胺基-5-甲基異噁唑(4.8克，21.4毫莫耳)溶於EtOH(30毫升)中，並使混合物在Pd/C(10%，潮濕糊劑，0.10克)上，於3巴下氫化。將反應混合物在50℃下攪拌3小時。添加另外量之Pd/C(10%，潮濕糊劑，0.15克)，並將混合物於+50℃下持續攪拌3小時。添加甲醇鈉(1.70克，31.46毫莫耳)，並將所形成之混合物加熱至回流，歷經30小時。添加氯化銨，以使反應淬滅。使混合物經過矽藻土過濾，且在真空中蒸發濾液。將殘留物以飽和碳酸

氫鈉(水溶液)稀釋，並以 EtOAc，接著以 CHCl_3 萃取。使合併之有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化(EtOAc)，而得標題化合物(3.7 克，83%)。
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H).

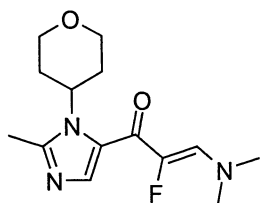
實例 6(c) (2E)-3-二甲胺基-1-[2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



使 5-乙醯基-2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑(3.7 克，17.79 毫莫耳)溶於 DMFDMA/DMF (1:1, 100 毫升)中，並將混合物於回流下攪拌過夜。在冷卻至室溫後，將混合物以 CH_2Cl_2 萃取。使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1)，而得標題化合物(3.85 克，82%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.55-5.42 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 11$ Hz, 4.4 Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 11$ Hz, 2H), 2.99 (br s, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H); MS (ESI) m/z 264 (M+1).

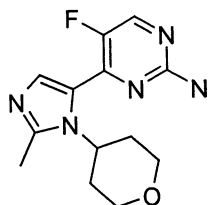
實例 6(d) (2Z)-3-二甲胺基-2-氟-1-[2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



於室溫下，將 Selectfluor (7.75 克，21.87 毫莫耳) 分次添加至 (2E)-3-二甲胺基-1-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮 (3.85 克，14.58 毫莫耳) 在 MeOH (100 毫升) 中之經攪拌溶液內。於室溫下攪拌 3 小時後，使反應混合物於冰/丙酮中冷卻，並過濾。在減壓下蒸發濾液，並使殘留物溶入 CH_2Cl_2 中。將其以氨水溶液、鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及於真空中濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1)。反應並未進行完成，且使反應以 Selectfluor (1.5 當量) 再重複一次，接著為相同之處理。標題化合物 (1.47 克，36%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 27.9$ Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.2$ Hz, 4.2 Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 11$ Hz, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H); MS (ESI) m/z 282 ($\text{M}^+ + 1$).

實例 6(e) 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺



將 (2Z)-3-二甲胺基-2-氟-1-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮 (1.47 克，5.22 毫莫耳)、碳酸胍 (2.35 克，

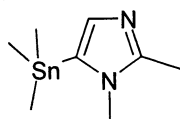
13.06 毫莫耳)及甲醇鈉(4.0 當量)在1-丁醇中之反應混合物，於微波反應器中，在140°C及氫氣或氮大氣下加熱10分鐘。過濾混合物，並將濾器以CH₂Cl₂沖洗。在真空中蒸發溶劑，並將粗產物使用急驟式管柱層析純化(CH₂Cl₂/MeOH 20:1)，而得標題化合物(1.21克，84%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.17 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.27-5.13 (m, 1H), 4.93 (br s, 2H), 4.13 (dd, J = 11.5 Hz, 4.3 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.58-2.40 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H); MS (ESI) m/z 278 (M+1).

實例 7

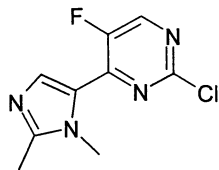
4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺

實例 7(a) 1,2-二甲基-5-(三甲基錫烷基)-1N-咪唑



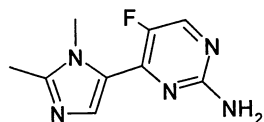
於氮大氣下，將1,2-二甲基咪唑(0.960克，10.0毫莫耳)在無水THF(50毫升)中稀釋，並使溶液冷卻至-78°C。逐滴添加第三-丁基鋰(1.7M，在戊烷中，6.47毫升，11.0毫莫耳)，歷經5分鐘。將反應混合物於-78°C下攪拌1小時，然後以氯化三甲基錫(2.2克，11.0毫莫耳)在無水THF(10毫升)中之溶液處理。將混合物從-78°C攪拌至室溫，歷經60小時。接著在真空中蒸發溶劑，而得標題化合物(1.29克，50%)。將此粗產物使用於下一步驟，無需進一步純化。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 6.87 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 0.45-0.18 (m, 9H); MS (CI) m/z 261 (¹²⁰Sn) (M+1).

實例 7(b) 2-氯基-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶

將 1,2-二甲基-5-(三甲基錫烷基)-1H-咪唑 (0.950 克, 3.68 毫莫耳) 與 2,4-二氯-5-氟基嘧啶 (0.601 克, 3.60 毫莫耳) 在無水 DMF (20 毫升) 中稀釋, 並將溶液以氫脫氣。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.126 克, 0.17 毫莫耳), 並將反應混合物在 $+80^\circ\text{C}$ 下攪拌 15 小時。使反應混合物冷卻降至室溫, 及在減壓下濃縮。添加飽和氟化鉀 (水溶液, 50 毫升), 並將混合物攪拌 30 分鐘, 然後以 EtOAc 萃取。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在減壓下濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化 (庚烷/EtOAc, 7:3), 而得標題化合物 (0.41 克, 50%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm 8.40 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); MS (ESI) m/z 227 ($\text{M}+1$).

實例 7(c) 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺

於微波小玻璃瓶中, 使 2-氯基-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶 (0.295 克, 1.30 毫莫耳) 溶於 1-丙醇 (3.0 毫升) 中。添加氫氧化銨 (28%, 1.0 毫升), 將小玻璃瓶密封, 並將混合物在微波爐中加熱 ($+140^\circ\text{C}$, 4 小時)。使反應混合物冷卻至室溫, 並蒸發溶劑。使殘留物於 CH_2Cl_2 與 1M HCl 水溶液之間作分液處理。以飽和 NaHCO_3 水溶液使含有產物之水相中和, 且以 CH_2Cl_2 萃取產物。使有機相與乙醇共蒸發, 並將殘留物

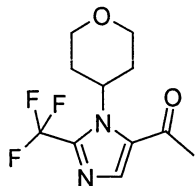
使用 (CH₂Cl₂/MeOH 梯度液；100：1 至 94：6) 藉急驟式層析純化，而得標題化合物 (0.210 克，78%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.87 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); MS (ESI) m/z 208 (M+1).

實例 8

5-氟基-4-[1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

實例 8(a) 5-乙酰基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑

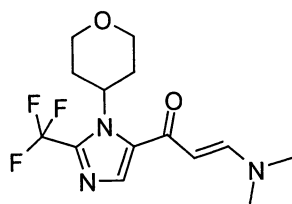


使 5-甲基-4-胺基-異噁唑 (1.7 克，17.25 毫莫耳) 與醋酸 (1.1 克，19 毫莫耳) 溶於甲醇 (50 毫升) 中。添加四氫-2H-呋喃-4-酮 (1.9 克，19 毫莫耳)，並使混合物冷卻至 0-(-5)°C，且攪拌 1 小時。於 -5°C 下，將氰基硼氫化鈉 (0.812 克，12.9 毫莫耳) 分次添加至反應混合物中，會造成弱放熱及氣體釋出。移除冷卻浴，並將混合物於室溫下攪拌 2 小時，接著添加水 (20 毫升)。將甲醇自反應混合物移離，且以醋酸乙酯 (3 x 80 毫升) 萃取中間物胺。使合併之有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，濃縮至乾涸，溶於甲苯中，並再濃縮。使粗製中間物胺溶於 CH₂Cl₂ (20 毫升) 中，並添加吡啶 (2 毫升，26 毫莫耳)。使混合物冷卻至 0°C，並逐滴添加三氟醋酸酐 (4.35 克，20.7 毫莫耳)。將混合物於室溫下持續攪拌 2 小時，然後以水與飽和 NaHCO₃ 洗滌。以 CH₂Cl₂ (2 x 30 毫升) 萃取水層，使有機萃液

脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮至乾涸，獲得第二份粗製中間物 4-[N-(四氫-2H-呋喃-4-基)]-N-三氟乙醯基-胺基-5-甲基異噁唑。MS (ES) m/z 279 ($M^+ + 1$)。標題化合物係根據實例 6(b) 之一般方法，使用中間物 4-[N-(四氫-2H-呋喃-4-基)]-N-三氟乙醯基-胺基-5-甲基異噁唑 (最高 17.25 毫莫耳)，惟使產物藉急驟式層析純化 (庚烷/EtOAc 3:2) 而製成，獲得標題化合物 (3.03 克，67%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 4.89-4.75 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.72-1.63 (m, 2H); MS (ES) m/z 263 ($M+1$).

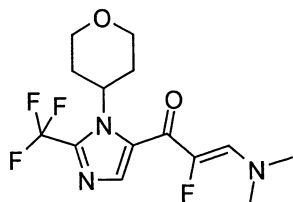
實例 8(b) (2E)-3-二甲胺基-1-[1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



標題化合物係根據實例 6(c) 之一般方法，惟使產物藉急驟式層析純化 (EtOAc) 而製成。使用 5-乙醯基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑 (3.03 克，11.55 毫莫耳)，獲得標題化合物 (3.2 克，87%)。

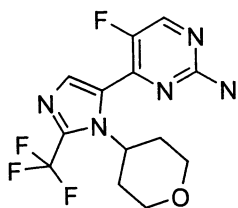
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.72 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.89-4.75 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.16 (寬廣 s, 3H), 2.93 (寬廣 s, 3H), 2.86-2.72 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H); MS (ES) m/z 318 ($M+1$).

實例 8(c) (2Z)-3-二甲胺基-2-氟基-1-[1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



於 0°C 下，將 Selectfluor (0.370 克，1.04 毫莫耳) 分次添加至 (2E)-3-二甲胺基-1-[1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮 (0.300 克，0.946 毫莫耳) 在 MeCN (20 毫升) 中之經攪拌溶液內。於室溫下攪拌 0.5 小時後，添加更多 Selectfluor (0.050 克，0.14 毫莫耳)，並將混合物攪拌 0.5 小時。在真空中蒸發溶劑，以 3% NH₃ 水溶液 (20 毫升) 稀釋，並以 CHCl₃ (3 x 20 毫升) 萃取。使有機萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄)，在真空中蒸發，且使粗產物藉急驟式層析純化 (庚烷/EtOAc 1:2，接著為純 EtOAc)，獲得標題化合物 (0.170 克，53%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (s, 1H), 6.85 (d, J = 26.7 Hz, 1H), 4.67-4.54 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.14 (s, 6H), 2.72-2.56 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H); MS (ES) m/z 336 (M+1).

實例 8(d) 5-氟基-4-[1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺



標題化合物係根據 6(e) 中之方法，利用 (2Z)-3-二甲胺基-2-氟基-1-[1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑-5-基]丙-2-

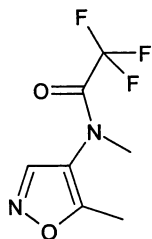
烯-1-酮(0.330 克, 1.0 毫莫耳)與碳酸胍(0.45 克, 2.50 毫莫耳)製成。藉急驟式層析純化(庚烷/EtOAc 1:2)後, 獲得標題化合物(0.170 克, 51%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.10 (寬廣 s., 2H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H); MS (ES) m/z 332 ($M+1$).

實例 9

5-氟基-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

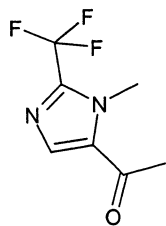
實例 9(a) 2,2,2-三氟-N-甲基-N-(5-甲基異呔唑-4-基)乙醯胺



於 0°C 下, 將 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中之三氟醋酸酐 (10 毫升, 71 毫莫耳) 添加至 DCM (200 毫升) 與吡啶 (6 毫升, 74 毫莫耳) 中之 N,5-二甲基異呔唑-4-胺 (Reiter, L.A., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2714-2726) (6.68 克, 59.6 毫莫耳) 內。將混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘, 並於室溫下 2 小時。將反應混合物以 CH_2Cl_2 (100 毫升) 稀釋, 並以 H_2O 與飽和 NaHCO_3 (水溶液) 洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 在真空中濃縮, 而得標題化合物 (12.4 克, 100%)。

MS (ESI) m/z 208 (M^+).

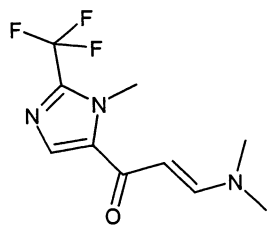
實例 9(b) 1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]乙酮



使 EtOH (30 毫升) 中之 2,2,2-三氟-N-甲基-N-(5-甲基異噁唑-4-基)乙醯胺 (12.4 克, 59.6 毫莫耳, 得自實例 9(a)) 於 Pd/C (10%, 1.0 克) 上, 在 50 psi 下氫化。將反應混合物於 +50°C 下攪拌過夜。添加甲醇鈉 (5.0 克, 87.7 毫莫耳), 並將所形成之混合物加熱至回流過夜。使混合物經過矽藻土過濾, 並以飽和 NaHCO₃ (水溶液) 稀釋殘留物, 且以 EtOAc 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄), 及在真空中濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化 (庚烷: EtOAc 2: 1), 而得標題化合物 (6.1 克, 52%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); MS (ESI) m/z 192 (M⁺).

實例 9(c) (2E)-3-(二甲胺基)-1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮

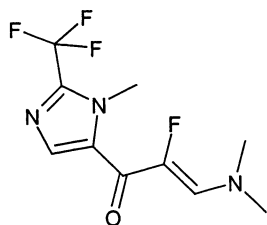


使 1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]乙酮 (6.0 克, 31 毫莫耳, 得自實例 9(b)) 溶於 DMFDMA/DMF (1: 1, 46 毫升) 中, 並將混合物在 +100°C 下攪拌過夜。於冷卻至室溫後, 將混合物以 H₂O 稀釋, 並以 CH₂Cl₂ 萃取 (三次)。合併有機相, 脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及在真空中濃縮, 而得標題化合物 (7.11

克，93%)。

MS (ESI) m/z 247 (M^+) ; MS (ESI) m/z 248 ($M+1$).

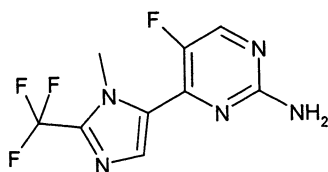
實例 9(d) (2Z)-3-(二甲胺基)-2-氟-1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



於 0°C 下，將 Selectfluor (10.9 克，30.8 毫莫耳) 分次添加至 (2E)-3-(二甲胺基)-1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮 (7.0 克，28.3 毫莫耳，得自實例 9(c)) 在 CH_3CN (250 毫升) 中之經攪拌溶液內。於 0°C 下攪拌 1.5 小時後，將反應混合物以 H_2O 稀釋，並以 CH_2Cl_2 萃取 (三次)。合併有機相，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，獲得粗製標題化合物，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。

MS (ESI) m/z 265 (M^+) ; MS (ESI) m/z 266 ($M+1$).

實例 9(e) 5-氟基-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘓啶-2-胺



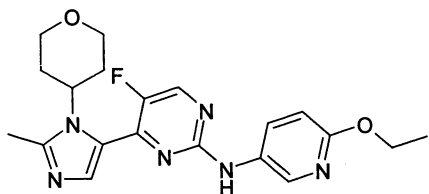
將 (2Z)-3-(二甲胺基)-2-氟基-1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮 (28.3 毫莫耳，得自實例 9(d) 之粗製物)、碳酸胍 (13.5 克，75 毫莫耳) 及 NaOMe (6.5 克，120 毫莫耳) 在 1-丁醇 (250 毫升) 中之反應混合物，於氬大氣下加熱至回流，歷經 2.5 小時。將混合物以 H_2O 稀釋，並以 CH_2Cl_2 萃取。合併

有機相，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物藉急驟式層析純化(庚烷:EtOAc 1:1至庚烷:EtOAc 1:2)，而得標題化合物(1.76克，21%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.27 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H) 7.74 (d, $J = 4.04$ Hz, 1H) 5.02 (寬廣 s., 2H) 4.14 (s, 3H); MS (ESI) m/z 261 (M^+).

實例 10

(6-乙氧基吡啶-3-基)-{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺

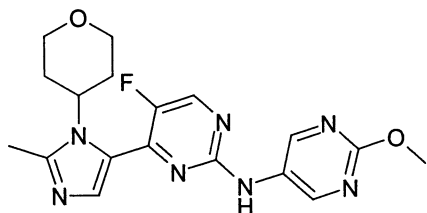


標題化合物係根據一般方法 A，使用 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(按實例 6 中所述)(50 毫克，0.18 毫莫耳)與 5-溴基-2-乙氧基吡啶(36 毫克，0.18 毫莫耳)製成，而得標題化合物(27 毫克，38%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8.24 (m, 2H) 7.68 (m, 1H) 7.56 (m, 1H) 7.36 (br s, 1H) 6.70 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H) 5.11 (m, 1H) 4.32 (q, $J = 7.07$, 2H) 3.95-3.91 (m, 2H) 3.05 (m, 2H) 2.61 (s, 3H) 2.35-2.24 (m, 2H) 1.75 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H); MS (ES) m/z 399 ($\text{M}+1$).

實例 11

{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-胺



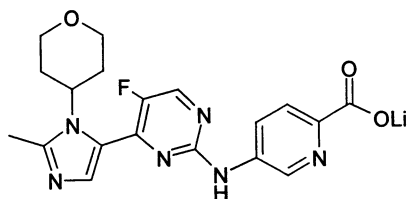
標題化合物係根據一般方法 A，使用 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(按實例 6 中所述)(50 毫克，0.18 毫莫耳)與 5-溴基-2-甲氧基-嘧啶(34 毫克，0.18 毫莫耳)製成，而得標題化合物(8 毫克，12%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8.70 (s, 2H) 8.29 (m, 1H) 7.62 (d, $J = 4.04$ Hz, 1H) 7.11 (s, 1H) 5.06 (m, 1H) 4.03 (m, 1H) 4.01 (s, 3H) 3.17 (m, 2H) 2.63 (s, 3H) 2.41 (m, 2H) 1.81 (m, 2H); MS (ES) m/z 386 ($M+1$).

實例 12-40

下述實例 12-40 係藉由一般程序 B，使用適當起始物質製成，其包括：5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧酸鋰(如下文所述)，且胺為必須以產生下表中所示之醯胺。

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧酸鋰



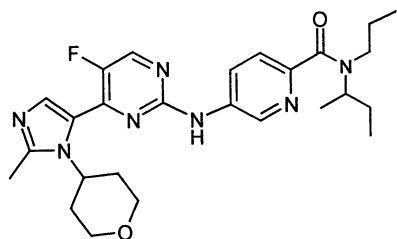
將 MeOH (70 毫升) 中之 5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧酸甲酯(按實例 41 中所述製成)(1.49 克，3.61 毫莫耳)在 60°C 下加熱 30 分鐘。將燒瓶自油浴移除，並在一分鐘期間，逐滴添加 LiOH 單水合物(167

毫克，3.97毫莫耳)在水(13毫升)中之溶液。在4小時期間，將混合物於60°C下加熱，使其冷卻，及濃縮成黃色粉末，使其在真空下乾燥，而產生1.44克(99%)標題化合物。將經單離之物質使用於醯胺化反應中，無需進一步純化。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.52 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H); MS (ESI) m/z 399 (M+1).

實例 12

***N*-丁-2-基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圓-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-*N*-丙基-吡啶-2-羧醯胺**



胺：N-丙基丁-2-胺

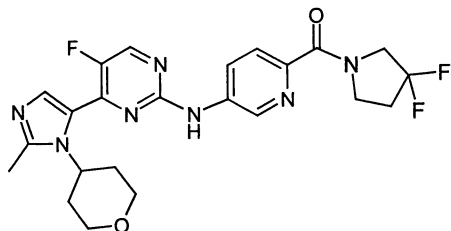
產率：56%

m/z^* (M+1)：496

NMR：9.90 (s, 1H), 8.75-8.80 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.93-5.05 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 0.5H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.70-3.79 (m, 0.5H), 3.09-3.19 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 1.80 (d, 2H), 1.30-1.74 (m, 4H), 1.17-1.26 (m, 1H), 1.14 (d, 2H), 0.84-0.95 (m, 3H), 0.68 (t, 2H), 0.61 (t, 1H).

實例 13

(3,3-二氟四氫吡咯-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圈-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮



胺：3,3-二氟四氫吡咯

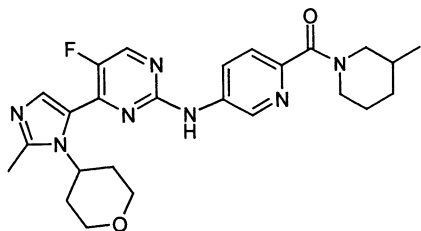
產率：62%

m/z^* (M+1)：488

NMR：10.08 (s, 0.6H), 10.06 (s, 0.4H), 8.85-8.91 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.86 (d, 0.6H), 7.81 (d, 0.4H), 7.37 (d, 1H), 4.93-5.07 (m, 1H), 4.28 (t, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.92 (t, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.75 (t, 1H), 3.14 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.81 (d, 2H).

實例 14

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圈-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(3-甲基-1-六氫吡啶基)甲酮



胺：3-甲基六氫吡啶

產率：68%

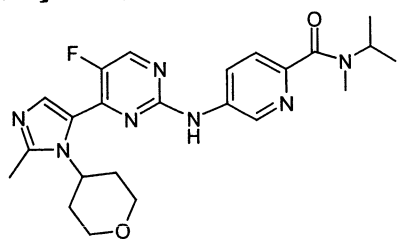
m/z^* (M+1)：480

NMR：9.93 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.93-5.05 (m, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 3.78-3.87 (m,

2.5H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 0.5H), 2.64-2.84 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 3H), 1.53-1.73 (m, 2H), 1.36-1.49 (m, 1H), 1.11-1.22 (m, 1H), 0.92 (d, 1.5H), 0.74 (d, 1.5H)

實例 15

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圈-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-甲基-N-丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺



胺：N-甲基丙-2-胺基

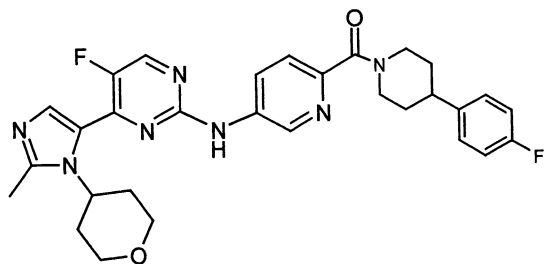
產率：39%

m/z^* (M+1)：454

NMR: 9.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.06-8.16 (m, 1H), 7.44-7.54 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H), 4.66-4.77 (m, 0.4H), 3.99-4.09 (m, 0.6H), 3.83 (dd, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.08-1.18 (m, 6H).

實例 16

[[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圈-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-[4-(4-氟苯基)-1,3,6-三氫吡啶基]甲酮



胺：4-(4-氟苯基)六氫吡啶

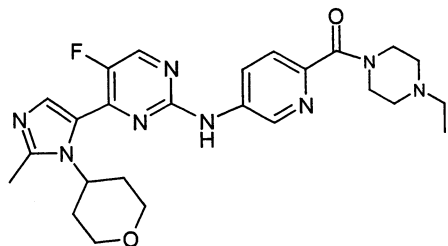
產率：62%

m/z^* (M+1)：560

NMR：9.95 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.11 (t, 2H), 4.93-5.03 (m, 1H), 4.59-4.69 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.06-3.21 (m, 3H), 2.79-2.91 (m, 2H), 2.54 (重疊 s, 3H), 2.12-2.24 (m, 2H), 1.69-1.92 (m, 4H), 1.52-1.66 (m, 2H).

實例 17

(4-乙基六氫吡嗪-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮



胺：1-乙基六氫吡嗪

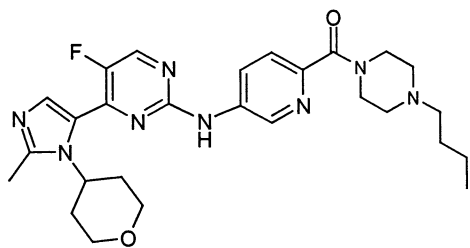
產率：77%

m/z^* (M+1)：495

NMR：9.96 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.93-5.03 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.62 (寬廣 s., 2H), 3.53 (寬廣 s., 2H), 3.12 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (寬廣 s., 2H), 2.30-2.38 (m, 4H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.79 (dd, 2H), 1.00 (t, 3H).

實例 18

(4-丁基六氫吡嗪-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮



胺：1-丁基六氫吡嘰

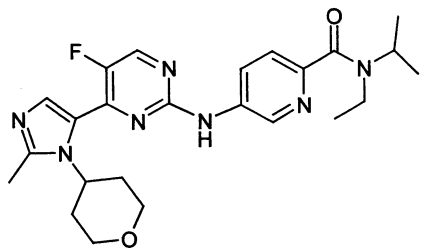
產率：64%

m/z^* (M+1)：523

NMR：9.96 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.93-5.03 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.62 (寬廣 s., 2H), 3.52 (寬廣 s., 2H), 3.12 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (寬廣 s., 2H), 2.33 (寬廣 s., 2H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.79 (dd, 2H), 1.22-1.46 (m, 4H), 0.88 (t, 3H).

實例 19

N-乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圈-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-*N*-丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺



胺：N-乙基丙-2-胺

產率：59%

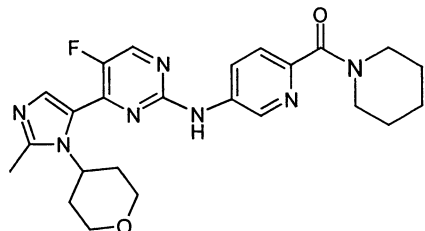
m/z^* (M+1)：468

NMR：9.91 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.11-2.26 (m, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.08-1.27 (m, 9H), 0.99

(t, 1H).

實例 20

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(1-六氫吡啶基)甲酮



胺：六氫吡啶

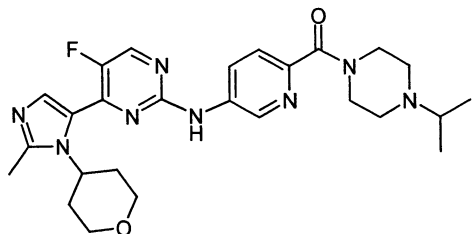
產率：50%

m/z* (M+1)：466

NMR：9.93 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.62-8.67 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 3.58 (寬廣 s., 2H), 3.42 (寬廣 s., 2H), 3.12 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.55 (寬廣 s., 2H), 1.48 (寬廣 s., 2H).

實例 21

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-丙-2-基六氫吡啶-1-基)甲酮



胺：1-丙-2-基六氫吡啶

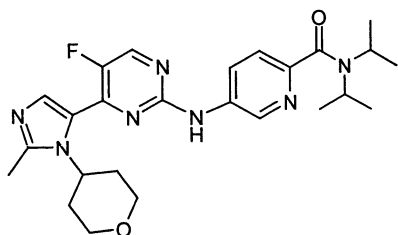
產率：100%

m/z* (M+1)：509

NMR : 9.95 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.61 (寬廣 s., 2H), 3.50 (寬廣 s., 2H), 3.12 (t, 2H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (寬廣 s., 2H), 2.11-2.25 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 0.97 (d, 6H).

實例 22

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N,N-二丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺



胺 : N-丙-2-基丙-2-胺

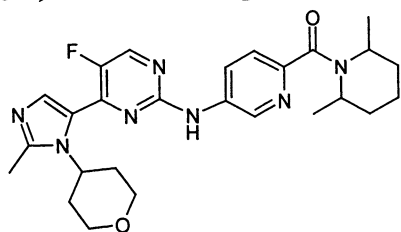
產率 : 44%

m/z* (M+1) : 482

NMR : 9.87 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 3.81-3.84 (m, 3H), 3.57 (寬廣 s., 1H), 3.12 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 1.79 (dd, 2H), 1.43 (寬廣 s., 6H), 1.12 (寬廣 s., 6H).

實例 23

(2,6-二甲基-1-六氫吡啶基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮



胺 : 2,6-二甲基六氫吡啶

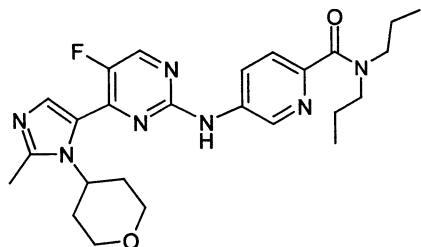
產率：39%

m/z^* (M+1)：494

NMR：9.89 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.91-5.06 (m, 1H), 4.38 (寬廣 s., 2H), 3.76-3.90 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.10-2.26 (m, 2H), 1.73-1.88 (m, 3H), 1.39-1.68 (m, 5H), 1.22 (d, 6H).

實例 24

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N,N-二丙基-吡啶-2-羧醯胺



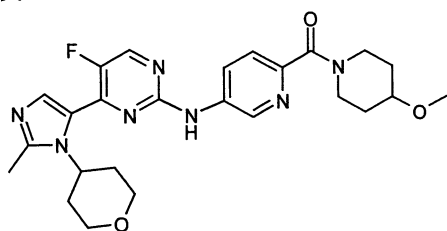
胺：N-丙基丙-1-胺

產率：69%

m/z^* (M+1)：482

NMR：9.92 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.94-5.04 (m, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.34-3.40 (m, 4H), 3.13 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 1.80 (d, 2H), 1.46-1.66 (m, 4H), 0.90 (t, 3H), 0.68 (t, 3H).

實例 25



[[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]

吡啶-2-基]-(4-甲氧基-1-六氫吡啶基)甲酮

胺：4-甲氧基六氫吡啶

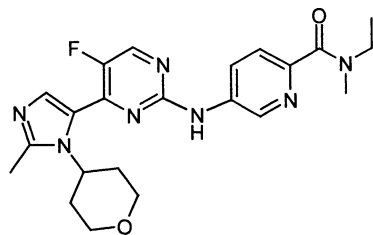
產率：68%

m/z* (M+1)：496

NMR：9.95 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.93-5.04 (m, 1H), 3.95 (寬廣 s., 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.67 (寬廣 s., 1H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 1.74-1.96 (m, 4H), 1.44 (寬廣 s., 2H).

實例 26

N-乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-甲基-吡啶-2-羧醯胺



胺：N-甲基乙胺

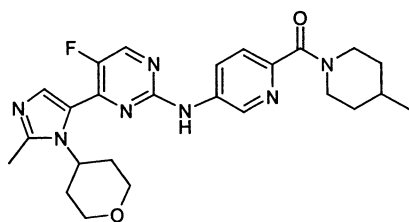
產率：67%

m/z* (M+1)：440

NMR：9.93 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.09-8.15 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.94-5.04 (m, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.46 (q, 1H), 3.35-3.40 (重疊. m, 1H), 3.13 (t, 2H), 2.99 (s, 1.5H), 2.95 (s, 1.5H), 2.54 (s, 3H), 2.12-2.25 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.12 (q, 3H).

實例 27

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲氧基-1-六氫吡啶基)甲酮



胺：4-甲基六氫吡啶

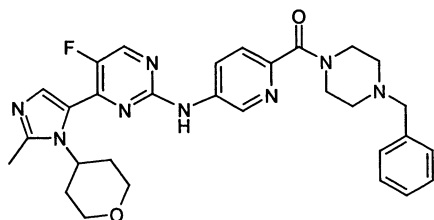
產率：75%

m/z^* (M+1)：480

NMR：9.93 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.93-5.03 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.77-3.88 (m, 3H), 3.07-3.17 (m, 2H), 3.01 (t, 1H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.51-1.74 (m, 3H), 1.02-1.15 (m, 2H), 0.92 (d, 3H).

實例 28

(4-苄基六氫吡啶-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圓-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮



胺：1-苄基六氫吡啶

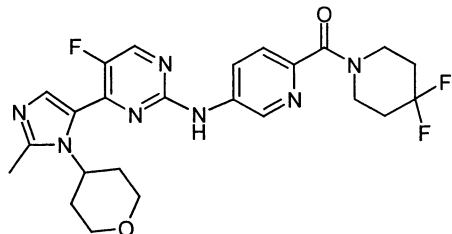
產率：66%

m/z^* (M+1)：557

NMR：9.95 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 4.93-5.03 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.63 (寬廣 s., 2H), 3.54 (寬廣 s., 2H), 3.51 (s, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (寬廣 s., 2H), 2.36 (寬廣 s., 2H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H).

實例 29

(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圈-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮



胺：4,4-二氟六氫吡啶

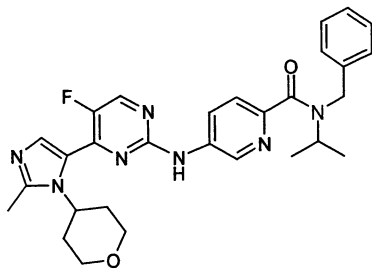
產率：56%

m/z^* (M+1)：502

NMR：9.99 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.92-5.05 (m, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.74 (寬廣 s., 2H), 3.67 (寬廣 s., 2H), 3.13 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.04 (寬廣 s., 4H), 1.79 (d, 2H).

實例 30

N-苄基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圈-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺



胺：N-苄基丙-2-胺

產率：61%

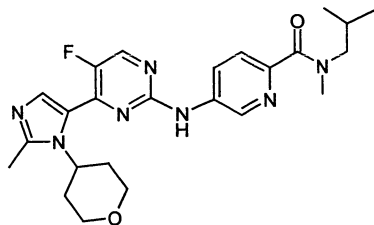
m/z^* (M+1)：530

NMR：9.95 (s, 0.7H), 9.88 (寬廣 s., 0.3H), 8.85 (寬廣 s., 0.7H), 8.72 (寬

廣 s., 0.3H), 8.65 (寬廣 s., 0.7H), 8.62 (寬廣 s., 0.3H), 8.14 (d, 0.7H), 8.05 (d, 0.3H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.13-7.39 (m, 6H), 4.88-5.06 (m, 1H), 4.69 (寬廣 s., 0.6H), 4.63 (s, 1.4H), 4.39-4.50 (m, 0.3H), 4.15-4.27 (m, 0.7H), 3.72-3.88 (m, 2H), 3.04-3.20 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.08-2.26 (m, 2H), 1.68-1.85 (m, 2H), 1.14 (d, 2H), 1.08 (d, 4H).

實例 31

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-甲基-N-(2-甲基丙基)吡啶-2-羧醯胺



胺：N,2-二甲基丙-1-胺

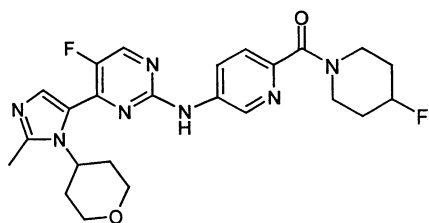
產率：74%

m/z* (M+1)：468

NMR：9.93 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.94-5.05 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 3.26-3.30 (重疊, m, 2H), 3.08-3.19 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.55 (寬廣 s., 3H), 2.11-2.24 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 0.5H), 1.84-1.92 (m, 0.5H), 1.80 (d, 2H), 0.91 (d, 3H), 0.69 (d, 3H).

實例 32

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-氟基-1-六氫吡啶基)甲酮



胺：4-氟基六氫吡啶

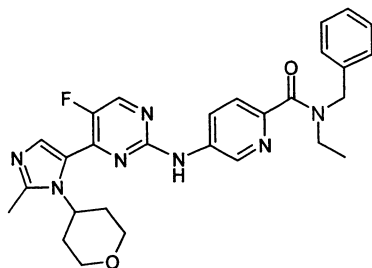
產率：44%

m/z^* (M+1)：484

NMR：9.96 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.93-5.04 (m, 1.5H), 4.83-4.90 (m, 0.5H), 3.83 (dd, 2H), 3.43-3.75 (m, 4H), 3.13 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.12-2.25 (m, 2H), 1.65-2.02 (m, 6H).

實例 33

N-苄基-*N*-乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧醯胺



胺：N-苄基乙胺

產率：71%

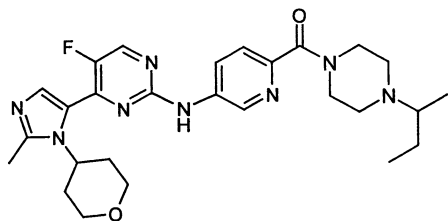
m/z^* (M+1)：516

NMR：9.96 (寬廣 s., 0.6H), 9.95 (寬廣 s., 0.4H), 8.82-8.85 (m, 0.6H), 8.78-8.80 (m, 0.4H), 8.62-8.66 (m, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 6H), 4.91-5.03 (m, 1H), 4.71 (寬廣 s., 1H), 4.69 (s, 1H), 3.73-3.87 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H), 3.03-3.19 (重疊 . m, 2H), 2.55

(寬廣 s., 3H), 2.07-2.24 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 2H), 1.07 (t, 3H).

實例 34

(4-丁-2-基六氫吡啶-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮



胺：1-丁-2-基六氫吡啶

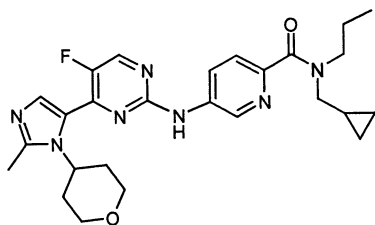
產率：68%

m/z^* (M+1)：523

NMR：9.95 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.93-5.04 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.60 (寬廣 s., 2H), 3.49 (寬廣 s., 2H), 3.12 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.31-2.48 (m, 4H), 2.11-2.25 (m, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.41-1.55 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 0.90 (d, 3H), 0.86 (t, 3H).

實例 35

(N-(環丙基甲基)-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-丙基-吡啶-2-羧醯胺



胺：N-(環丙基甲基)丙-1-胺

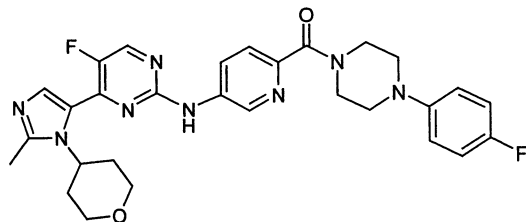
產率：73%

m/z^* (M+1)：494

滯留時間：0.99.

實例36

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-[4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-基]甲酮



胺：1-(4-氟苯基)六氫吡啶

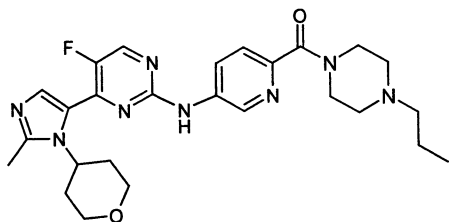
產率：75%

m/z^* (M+1)：561

NMR：9.98 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.06 (t, 2H), 6.94-7.02 (m, 2H), 4.92-5.04 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.78 (寬廣 s, 2H), 3.73 (寬廣 s, 2H), 3.04-3.20 (m, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.11-2.26 (m, 2H), 1.80 (d, 2H).

實例37

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-丙基六氫吡啶-1-基)甲酮



胺：1-丙基六氫吡啶

產率：93%

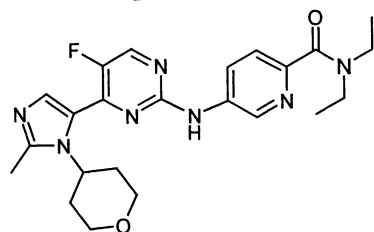
m/z^* (M+1)：509

NMR：9.96 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H),

7.36 (d, 1H), 4.93-5.04 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.62 (寬廣 s., 2H), 3.52 (寬廣 s., 2H), 3.12 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (寬廣 s., 2H), 2.33 (寬廣 s., 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

實例 38

N,N-二乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧醯胺



胺：N-乙基乙胺

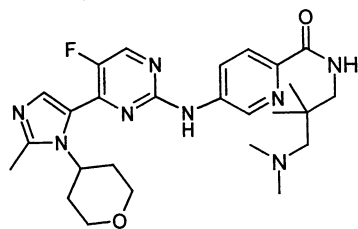
產率：60%

m/z^* (M+1)：454

NMR：9.92 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.43 (q, 2H), 3.34-3.38 (重疊, m, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.12-2.26 (m, 2H), 1.80 (d, 2H), 1.06-1.18 (m, 6H).

實例 39

N-(3-二甲胺基-2,2-二甲基-丙基)-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧醯胺



胺：N,N,2,2-四甲基丙烷-1,3-二胺

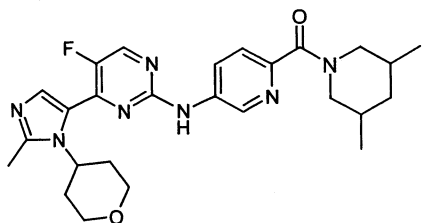
產率：51%

m/z^* (M+1)：511

NMR：10.04 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.76 (t, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.15-2.21 (m, 4H), 1.81 (d, 2H), 0.88 (s, 6H).

實例 40

(3,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮



胺：3,5-二甲基六氫吡啶

產率：30%

m/z^* (M+1)：494

NMR：9.93 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.94-5.05 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.83-3.77 (m, 3H), 3.11 (q, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26-2.13 (m, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.58 (寬廣 s., 2H), 0.91 (d, 3H), 0.81 (q, 1H), 0.73 (d, 3H).

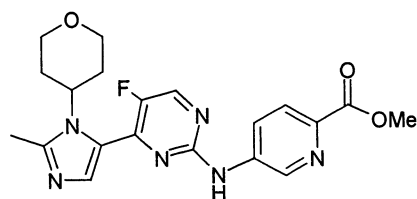
*純度分析係於 Water Acquity 系統上，使用 PDA (Waters 2996) 與 Waters ZQ 質譜儀進行。管柱；Acquity UPLCTM BEH C₈ 1.7 微米 2.1 x 50 毫米。柱溫係設定至 65°C。線性 2 分鐘梯度液從 100% A (A：MilliQ 水中之 95% 0.01M NH₄ OAc 與 5% MeCN) 至 100% B (在 MilliQ 水中之 5% 0.01M NH₄ OAc 與 95% MeCN) 係在流率

1.2 毫升/分鐘下施用於 LC-分離。PDA 係從 210 至 350 毫微米掃描，並抽取 254 毫微米供純度測定。ZQ 質譜儀係以 ESI，在正/負轉換模式下進行。毛細管電壓為 3 kV，且圓錐體電壓為 30V。

實例 41

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]

吡啶-2-羧酸甲酯



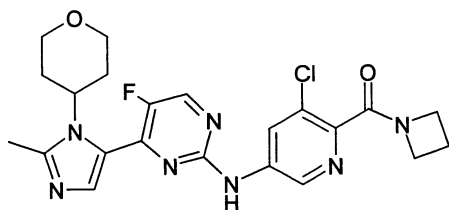
按照一般方法 A，使用 5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-胺(按實例 6 中所述)(1.30 克，4.69 毫莫耳)、5-溴基吡啶-2-羧酸甲酯(1.42 克，6.56 毫莫耳)、Cs₂CO₃(2.44 克，7.50 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃(215 毫克，0.23 毫莫耳)及 X-Phos (224 毫克，0.47 毫莫耳)。將混合物於 90°C 下加熱 7 小時，並在室溫下保持過夜，接著添加 5-溴基吡啶-2-羧酸甲酯(0.48 克，2.22 毫莫耳)、Cs₂CO₃(0.41 克，1.26 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃(60 毫克，0.066 毫莫耳)、X-Phos (62 毫克，0.13 毫莫耳)及 1,4-二氧陸園(5 毫升)。將混合物在 90°C 下加熱 4.5 小時。藉由方法 1 處理，及矽膠層析(在 DCM 中之 0→7% MeOH)，獲得黃色黏性固體。以 CH₃CN 研製，及自 EtOH 再結晶，獲得標題化合物(1.3 克，67%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (寬廣 s, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.10

(dd, 2H), 4.01 (s, 3H) 3.75-3.71 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.59-2.51 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H); MS (ESI) m/z 413 (M+1).

實例 42

一氮四環-1-基-[3-氟基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圈-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮

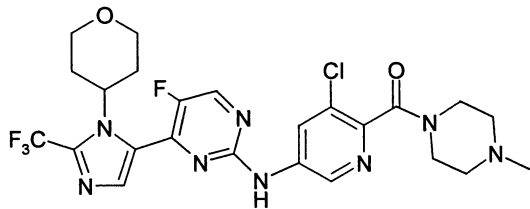


按照一般方法 A，使用 5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸圈-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-胺(按實例 6 中所述)(0.070 克，0.252 毫莫耳)、一氮四環-1-基-(3,5-二氯吡啶-2-基)甲酮(按實例 48(a)中所述)(0.0583 克，0.252 毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (0.131 克，0.403 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22.9 毫克，0.025 毫莫耳)及 X-Phos(23.8 毫克，0.050 毫莫耳)。將混合物在 90°C 下加熱 24 小時，並於室溫下保持過夜，接著添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 毫克，0.0153 毫莫耳)與 X-Phos(16 毫克，0.0336 毫莫耳)。將混合物在 90°C 下加熱 6 小時。藉由方法 2 處理，及預備之 HPLC，接著為矽膠層析(在 DCM 中之 $0 \rightarrow 5\%$ MeOH)，以 6.6% 產率獲得標題化合物(0.0145 克)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.49 (d, 1H), 8.36-8.33 (m, 2H), 7.93 (寬廣 s, 1H), 7.66 (d, 1H), 5.13-5.05 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H); MS (ESI) m/z 471 (M-1).

實例 43

[3-氯基-5-[[5-氯基-4-[3-(氧陸園-4-基)-2-(三氯甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮

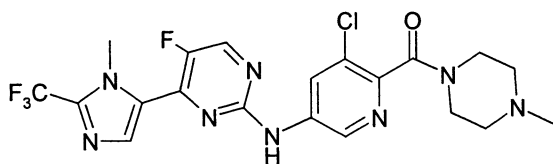


一般方法 A，使用 5-氯基-4-[3-(氧陸園-4-基)-2-(三氯甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-胺 (按實例 8 中所述) (0.060 克，0.181 毫莫耳)、(3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮 (按實例 49(a) 中所述) (0.0496 克，0.181 毫莫耳)、Cs₂CO₃ (0.094 克，0.29 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃ (16.5 毫克，0.018 毫莫耳) 及 X-Phos (17.2 毫克，0.036 毫莫耳)。將混合物在 90°C 下加熱 17 小時，接著添加 Pd₂(dba)₃ (12 毫克，0.013 毫莫耳) 與 X-Phos (13 毫克，0.027 毫莫耳)，然後於 90°C 下再加熱 3 小時。藉由方法 2 處理，及藉預備之 HPLC 純化，以 15% 產率獲得標題化合物 (0.033 克)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.52 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.10 (寬廣 s, 1H), 7.73 (d, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.12 (dd, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 2H); MS (ESI) m/z 570 (M+1).

實例 44

[3-氯基-5-[[5-氯基-4-[3-甲基-2-(三氯甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮

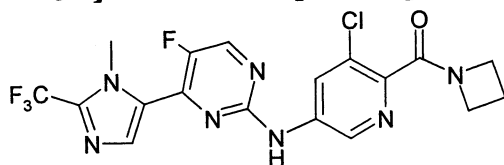


按照一般方法 A，使用 5-氟基-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-胺(按實例 9 中所述)(0.16 克，0.62 毫莫耳)、(3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮(按實例 49(a)中所述)(0.17 克，0.62 毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (0.32 克，0.99 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43.0 毫克，0.047 毫莫耳)及 X-Phos(44.3 毫克，0.093 毫莫耳)。將混合物在 90°C 下加熱 17 小時。藉由方法 1 處理，及藉預備之 HPLC 純化，以 17% 產率獲得標題化合物(0.054 克)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.35 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.10-3.16 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.19 (s, 3H); MS (ESI) m/z 498 (M-1).

實例 45

一氣四圓-1-基-[3-氯基-5-[[5-氟基-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮鹽酸鹽



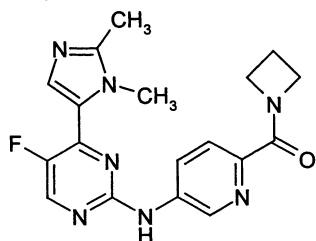
按照一般方法 A，使用 5-氟基-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-胺(按實例 9 中所述)(0.20 克，0.75 毫莫耳)、一氣四圓-1-基-(3,5-二氯吡啶-2-基)甲酮(按實例 48(a)中所述)(0.17 克，0.75 毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (0.39 克，1.2 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51.7 毫克，0.056 毫莫耳)及 X-Phos(53.8 毫克，0.11 毫莫耳)。

將混合物在 90°C 下加熱 17 小時。藉由方法 1 處理，及藉預備之 HPLC 純化，接著鹽酸鹽形成，以 15% 產率獲得標題化合物 (0.054 克)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.41 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.01-4.08 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 2H); MS (ESI) m/z 457 (M+1).

實例 46

N-[6-(一氣四園-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺

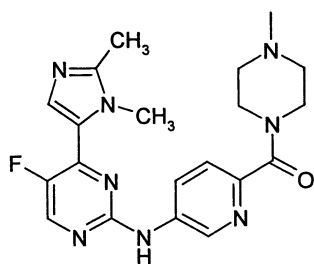


標題化合物係根據一般方法 A，使用 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺 (按實例 7 中所述) (30 毫克，0.145 毫莫耳) 與 2-(一氣四園-1-基羰基)-5-溴基吡啶 (41 毫克，0.17 毫莫耳) (於 WO 2005014571 中報告) 製成，而得標題化合物 (22 毫克，41%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.69 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H) 8.31 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H) 8.14-8.20 (m, 1H) 8.07-8.12 (m, 1H) 7.77 (d, $J = 4.29$ Hz, 1H) 7.36-7.50 (m, 1H) 4.72 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H) 4.25 (t, 2H) 3.93 (s, 3H) 2.50 (s, 3H) 2.31-2.44 (m, 3H); MS (ESI) m/z 368 (M+1).

實例 47

4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟-N-{6-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-3-基}嘧啶-2-胺

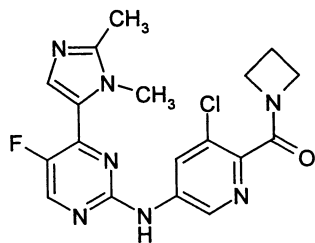


標題化合物係根據一般方法 A，使用 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺(按實例 7 中所述)(40 毫克，0.193 毫莫耳)與 1-[(5-溴基吡啶-2-基)羰基]-4-甲基六氫吡啶(按實例 4(b)中所述)(55 毫克，0.23 毫莫耳)製成，而得標題化合物(45 毫克，57%)。

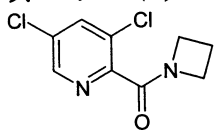
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.70 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H) 8.30 (d, $J = 3.28$ Hz, 1H) 8.18 (dd, $J = 8.59, 2.53$ Hz, 1H) 7.76 (d, $J = 4.29$ Hz, 1H) 7.70 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.81-3.87 (m, $J = 5.81$ Hz, 2H) 3.71-3.78 (m, 2H) 2.50-2.57 (m, 2H) 2.49 (s, 3H) 2.40-2.46 (m, 2H) 2.33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 411 ($M+1$).

實例 48

N-[6-(一氣四圓-1-基羰基)-5-氯基吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺



實例 48(a) 2-(一氣四圓-1-基羰基)-3,5-二氯吡啶

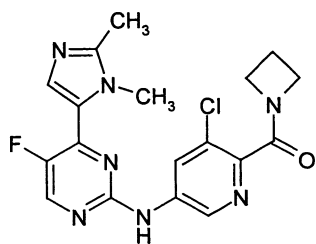


標題化合物係根據一般方法 C，使用 3,5-二氯吡啶-2-羧酸(500 毫克，2.6 毫莫耳)與一氣四圓(150 毫克，2.6 毫莫耳)製

成，而得標題化合物(430毫克，72%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.45 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 7.80 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 4.27 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H) 4.15 (t, $J = 7.71$ Hz, 2H) 2.28-2.42 (m, 2H); MS (ESI) m/z 231 ($M+1$).

實例 48(b) *N*-[6-(一氣四園-1-基羰基)-5-氯基吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-5-氯基嘧啶-2-胺

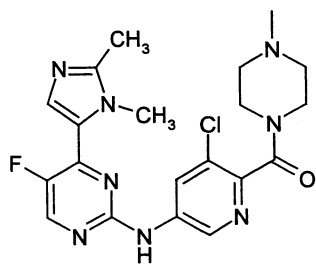


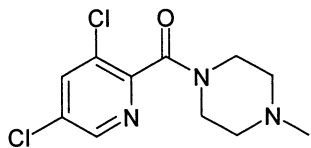
標題化合物係根據一般方法 A，使用 4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-5-氯基嘧啶-2-胺(按實例 7 中所述)(50 毫克，0.24 毫莫耳)與 2-(一氣四園-1-基羰基)-3,5-二氯吡啶(如上文所述)(57 毫克，0.25 毫莫耳)製成，而得標題化合物(26 毫克，27%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.50 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H) 8.39 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H) 8.30 (d, $J = 3.28$ Hz, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.77 (d, $J = 4.29$ Hz, 1H) 4.26 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H) 4.19 (t, 2H) 3.94 (s, 3H) 2.49 (s, 3H) 2.29-2.39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 402 ($M+1$).

實例 49

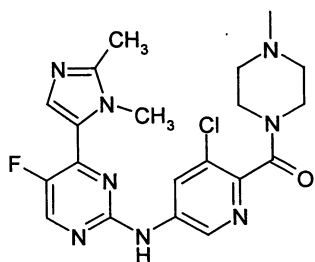
N-[5-氯基-6-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-5-氯基嘧啶-2-胺



實例 49(a) (3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮

標題化合物係根據一般方法 C，使用 3,5-二氯吡啶-2-羧酸 (555 毫克，2.89 毫莫耳) 與 1-甲基六氫吡啶 (320 微升，2.89 毫莫耳) 製成，而得標題化合物 (417 毫克，53%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.49 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 7.79 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 3.82-3.88 (m, 2H) 3.22-3.27 (m, 2H) 2.50-2.55 (m, 2H) 2.37-2.42 (m, 2H) 2.33 (s, 3H); MS (ESI) m/z 274 ($M+1$).

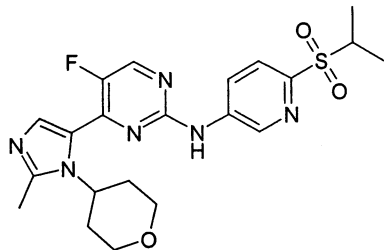
實例 49(b) *N*-{5-氯基-6-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺

標題化合物係根據一般方法 A，使用 4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺 (按實例 7 中所述) (50 毫克，0.24 毫莫耳) 與 (3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮 (如上文所述) (66 毫克，0.24 毫莫耳) 製成，而得標題化合物 (29 毫克，27%)。

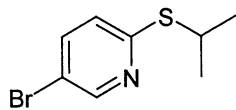
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.47 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H) 8.36 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H) 8.28 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.76 (d, $J = 4.29$ Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 3.85 (t, 2H) 3.29 (t, 2H) 2.51 (t, 2H) 2.48 (s, 3H) 2.39 (t, 2H) 2.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 445 ($M+1$).

實例 50

{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-呋喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(丙-2-基磺酰基)-吡啶-3-基]-胺

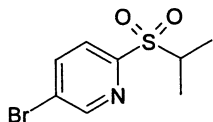


實例 50(a) 5-溴基-2-異丙基硫基-吡啶



使 5-溴基-2-氯-吡啶 (516.0 毫克, 2.681 毫莫耳) 溶於 DMF (10 毫升) 中, 並在室溫下, 添加 2-丙烷硫羧酸鈉 (1.5 克, 15.28 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時, 然後藉由 GC-MS 分析顯示只有少量起始物質留下。添加水 (10 毫升), 接著以 CH_2Cl_2 (3 x 20 毫升) 萃取。使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物 (600 毫克, 96%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.38 (d, $J = 6.82$ Hz, 6H) 3.87-4.02 (m, 1H) 7.04 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H) 7.56 (dd, $J = 8.59, 2.53$ Hz, 1H) 8.47 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 233 ($M+1$).

實例 50(b) 5-溴基-2-(丙-2-基磺酰基)-吡啶

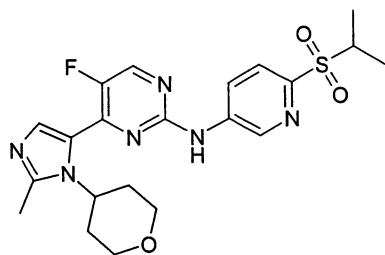


使 5-溴基-2-異丙基硫基-吡啶 (271.8 毫克, 1.171 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (2.5 毫升) 中, 並分次添加 mCPBA (1010 毫克, 2.927 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 然後藉由

LC-MS 分析顯示所有起始物質已轉變成所要之產物。藉由添加 NaOH (5 毫升, 1M) 使反應淬滅, 並添加另一份 5 毫升 CH_2Cl_2 , 接著以 CH_2Cl_2 (3 x 10 毫升) 萃取, 且以水 (10 毫升) 洗滌。使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物 (266 毫克, 86%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34 (d, $J = 6.82$ Hz, 6H) 3.68-3.80 (m, 1H) 7.99 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H) 8.11 (dd, $J = 8.21, 2.15$ Hz, 1H) 8.80-8.84 (m, 1H); MS (ESI) m/z 265 ($M+1$).

實例 50(c) {5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-呋喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(丙-2-基磺醯基)-吡啶-3-基]-胺

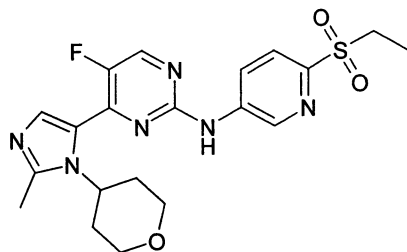


將 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺 (按實例 6 中所述) (157.3 毫克, 0.567 毫莫耳)、5-溴基-2-(丙-2-基磺醯基)-吡啶 (149.8 毫克, 0.567 毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (370 毫克, 1.134 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26 毫克, 0.028 毫莫耳) 及黃磷 (xantphos) (33 毫克, 0.057 毫莫耳) 稱量置於 50 毫升圓底燒瓶中, 並添加二氧陸圓 (13 毫升)。將系統以氫沖洗, 然後加熱至 90°C , 並攪拌 17 小時。添加水 (60 毫升), 並將混合物以 CH_2Cl_2 (3 x 60 毫升) 萃取。脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮, 獲得粗製物質, 使其藉預備之 HPLC 純化, 而得標題化合物 (102 毫克, 39%)。

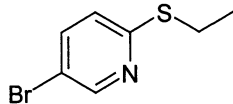
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31 (d, $J = 6.82$ Hz, 6H) 1.87 (dd, $J = 13.14, 3.79$ Hz, 2H) 2.45-2.59 (m, 2H) 2.64 (s, 3H) 3.31-3.41 (m, 2H) 3.59-3.71 (m, 1H) 4.09 (dd, $J = 11.62, 4.55$ Hz, 2H) 4.99-5.10 (m, 1H) 7.67 (d, $J = 4.04$ Hz, 1H) 7.98 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.36-8.41 (m, 2H) 8.86 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 462 ($M+1$).

實例 51

(6-乙烷磺醯基-吡啶-3-基)-{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-呋喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺



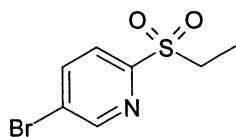
實例 51(a) 5-溴基-2-乙基硫基-吡啶



使 5-溴基-2-乙基-吡啶 (5.0 克, 25.98 毫莫耳) 溶於 DMF (94 毫升) 中，並在室溫下，添加 甲烷硫羧酸鈉 (10.9 克, 129.9 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，然後藉由 GC-MS 分析顯示只有少量起始物質留下。添加水 (100 毫升)，接著以 CH_2Cl_2 (3 x 200 毫升) 萃取。使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮，而得標題化合物 (5.0 克, 88%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.32-1.42 (m, 3H) 3.09-3.20 (m, 2H) 7.05 (dd, $J = 8.46, 2.65$ Hz, 1H) 7.53-7.61 (m, 1H) 8.47 (s, 1H); MS (ESI) m/z 219 ($M+1$).

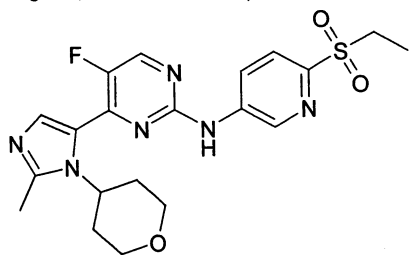
實例 51(b) 5-溴基-2-乙烷磺醯基-吡啶



使 5-溴基-2-乙基磺基-吡啶 (5.0 克, 22.92 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (62 毫升) 中, 並分次添加 mCPBA (12.9 克, 57.3 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 然後藉由 LC-MS 分析顯示所有起始物質已轉變成所要之產物。藉由添加 NaOH (100 毫升, 1M) 使反應淬滅, 並添加另一份 100 毫升 CH_2Cl_2 , 接著以 CH_2Cl_2 (3 x 200 毫升) 萃取, 且以水 (200 毫升) 洗滌。使合併之有機相脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物 (5.7 克, 99%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.30 (t, 3H) 3.41 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H) 7.99 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H) 8.11 (dd, $J = 8.34, 2.27$ Hz, 1H) 8.80 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 251 (M+1).

實例 51(c) (6-乙烷磺基-吡啶-3-基)-{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺

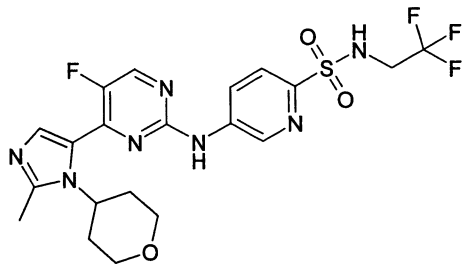


將 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺 (按實例 6 中所述) (836.6 毫克, 3.017 毫莫耳)、5-溴基-2-乙烷磺基-吡啶 (754.6 毫克, 3.017 毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (2.0 克, 6.033 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (138 毫克, 0.151 毫莫耳) 及黃磷 (xantphos) (175 毫克, 0.302 毫莫耳) 稱量置於 250 毫升圓底燒瓶中, 並添加二氧陸圓 (68 毫升)。將系統以氫沖洗, 然後加

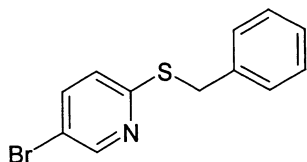
熱至 90°C，並攪拌 17 小時。添加水 (150 毫升)，並以 CH₂Cl₂ (3 x 150 毫升) 萃取混合物。將合併之有機相以 HCl (4 x 100 毫升，2M) 洗滌。以 50% NaOH (水溶液) 使合併之酸性 H₂O 相中和，直到中性或稍微鹼性為止，接著以 CH₂Cl₂ (3 x 150 毫升) 萃取。脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及濃縮，獲得粗製物質，使其藉預備之 HPLC 純化，而得標題化合物 (790 毫克，59%)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 1.89 (dd, J = 12.88, 4.04 Hz, 2H) 2.52-2.65 (m, 2H) 2.67 (s, 3H) 3.34-3.44 (m, 4H) 4.13 (dd, J = 11.62, 4.80 Hz, 2H) 4.97-5.10 (m, 1H) 7.71 (d, J = 3.79 Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.02 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 8.37-8.42 (m, 2H) 8.85 (d, J = 2.53 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 448 (M+1).

實例 52

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)-2,4-二氫咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-磺醯胺



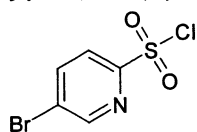
實例 52(a) 2-苄基硫基-5-溴-吡啶



使第三-丁醇鉀 (2.79 克，24.84 毫莫耳) 溶於 DMF (10 毫升) 中，並在 0°C 下，逐滴添加苄基硫醇 (2.57 克，20.70 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 15 分鐘，然後冷卻至 0°C。在 0°C 下，

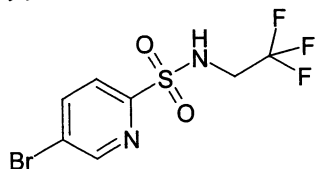
逐滴添加已溶於DMF (4 毫升) 中之5-溴基-2-氯-吡啶(3.98 克，20.70 毫莫耳)，並將混合物在80°C 下加熱1.5 小時。將混合物倒入水(100 毫升)中，且以醚(3 x 100 毫升)萃取。將合併之有機相以鹽水(100 毫升)、水(100 毫升)洗滌，並脫水乾燥(Na_2SO_4)。濃縮，獲得標題化合物(5.52 克，95%)。MS (ESI) m/z 281 (M+1).

實例 52(b) 氯化5-溴基吡啶-2-磺醯



於1 升 Schlenk 燒瓶中，使2-苄基硫基-5-溴-吡啶(3.0 克，10.71 毫莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (500 毫升)中，並添加水(250 毫升)與 HCOOH (250 毫升)。使不均勻混合物冷卻至0°C，並自巴斯德吸量管，使 Cl_2 氣體起泡經過經激烈攪拌之混合物。持續添加氯氣三分鐘，或直到混合物轉變成深黃色為止。分離有機相，並以 CH_2Cl_2 (100 毫升)稀釋。將水相以 CH_2Cl_2 (3 x 250 毫升)萃取，且以1M NaOH (500 毫升)，接著以鹽水(500 毫升)洗滌合併之有機相。脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，獲得標題化合物(2.73 克，99%)。MS (ESI) m/z 258 (M+1).

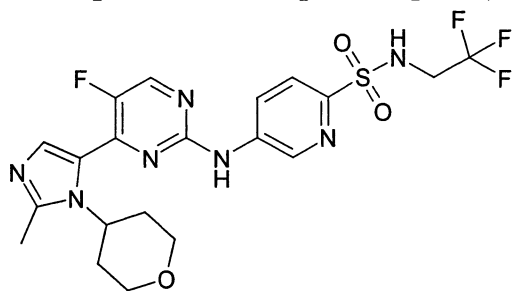
實例 52(c) 5-溴-吡啶-2-磺酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺



使氯化5-溴基吡啶-2-磺醯(100.7 毫克，0.393 毫莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (1 毫升)中，並添加2,2,2-三氟-乙胺(34 微升，0.432 毫莫耳)。在室溫下持續攪拌3 小時，並添加飽和 NaHCO_3 水溶液

(1 毫升)。將混合物以 CH_2Cl_2 (5 毫升) 稀釋，並以 CH_2Cl_2 (3 x 5 毫升) 萃取水相。使合併之有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮，而得標題化合物 (49 毫克，39%)。MS (ESI) m/z 320 (M+1).

實例 52(d) 5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)-2,4-二氫咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-磺醯胺

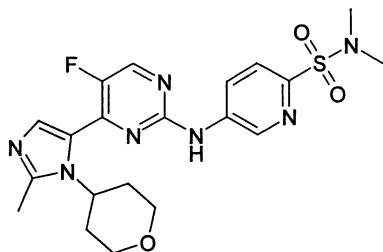


將 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘖喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺 (按實例 6 中所述) (42.1 毫克，0.152 毫莫耳)、5-溴-吡啶-2-磺酸 (2,2,2-三氟-乙基)-醯胺 (48.5 毫克，0.152 毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (79.2 毫克，0.243 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 毫克，0.008 毫莫耳) 及黃磷 (xantphos) (9 毫克，0.016 毫莫耳) 稱量置於 25 毫升圓底燒瓶中，並添加二氧陸園 (3 毫升)。將系統以氫沖洗，然後加熱至 90°C ，並攪拌 17 小時。添加水 (30 毫升)，並將混合物以 CH_2Cl_2 (3 x 30 毫升) 萃取。脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，獲得粗製物質，使其藉預備之 HPLC 純化，而得標題化合物 (3 毫克，3%)。

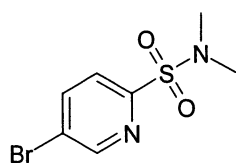
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.83-1.92 (m, 2H) 2.53-2.65 (m, 2H) 2.68 (s, 3H) 3.39 (t, $J = 11.87$ Hz, 2H) 3.73-3.85 (m, 2H) 4.11-4.20 (m, 2H) 5.00 (寬廣 s., 1H) 5.74 (寬廣 s., 1H) 7.73 (寬廣 s., 1H) 7.81 (s, 1H) 7.93 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H) 8.33-8.42 (m, 2H) 8.81 (s, 1H); MS (ESI) m/z 516 (M+1).

實例 53

N,N-二甲基-5-[[[4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)-2,4-二氫咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-磺醯胺



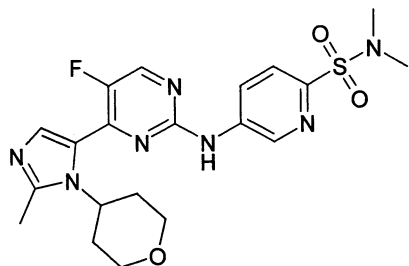
實例 53(a) 5-溴-吡啶-2-磺酸二甲基醯胺



使氯化 5-溴基吡啶-2-磺醯(按實例 52 中所述) (129.4 毫克, 0.505 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中, 並添加二甲胺 (29 微升, 0.555 毫莫耳)。在室溫下持續攪拌 3 小時, 並添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 毫升)。將混合物以 CH_2Cl_2 (5 毫升) 稀釋, 並以 CH_2Cl_2 (3 x 5 毫升) 萃取水相。使合併之有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4), 及濃縮, 而得標題化合物 (97 毫克, 67%)。

MS (ESI) m/z 266 ($M+1$).

實例 53(b) *N,N*-二甲基-5-[[[4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)-2,4-二氫咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-磺醯胺



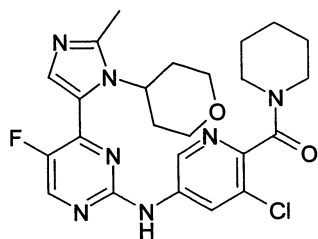
將 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-嘖喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(按實例 6 中所述) (98.1 毫克, 0.354 毫莫耳)、5-溴-吡

啉-2-磺酸二甲基鹽胺(93.8 毫克, 0.354 毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (230.5 毫克, 0.708 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 毫克, 0.018 毫莫耳) 及黃磷 (xantphos) (21 毫克, 0.035 毫莫耳) 稱量置於 25 毫升圓底燒瓶中, 並添加二氧陸園 (5 毫升)。將系統以氫沖洗, 然後加熱至 90°C , 並攪拌 17 小時。添加水 (30 毫升), 並將混合物以 CH_2Cl_2 (3 x 30 毫升) 萃取。脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮, 獲得粗製物質, 使其藉預備之 HPLC 純化, 而得標題化合物 (9 毫克, 6%)。

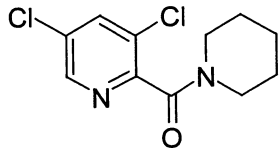
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.88 (dd, $J = 12.63, 3.79$ Hz, 2H) 2.50-2.63 (m, 2H) 2.66 (s, 3H) 2.91 (s, 6H) 3.31-3.42 (m, 2H) 4.12 (dd, $J = 11.62, 4.80$ Hz, 2H) 4.98-5.09 (m, 1H) 7.70 (d, $J = 3.54$ Hz, 1H) 7.86-7.91 (m, 2H) 8.32 (dd, $J = 8.72, 2.65$ Hz, 1H) 8.38 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H) 8.83 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 462 ($M+1$).

實例 54

N-[5-氯基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氯基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽



實例 54(a) 3,5-二氯-2-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶

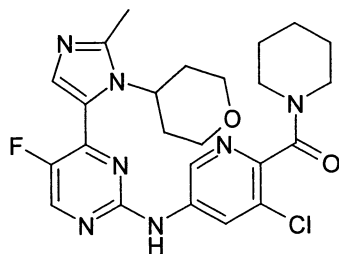


使 3,5-二氯-2-吡啶羧酸 (1.25 克, 6.5 毫莫耳) 懸浮於二氯化亞硫鹽 (10 毫升) 中。添加 DMF (2 滴), 並使混合物於氮大氣

下回流 15 分鐘。蒸發溶劑。添加甲苯，並蒸發溶劑，獲得固體。使固體溶於 DCM (8 毫升) 中，並使混合物冷卻至 0°C。逐滴添加六氫吡啶 (0.64 毫升，6.5 毫莫耳)，接著為三乙胺 (0.91 毫升，6.5 毫莫耳)。移除冷卻浴。將混合物在氮大氣下攪拌，直到抵達室溫，然後再攪拌 15 分鐘。將混合物以碳酸氫鈉水溶液洗滌，並使有機相脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化，以庚烷與醋酸乙酯之梯度液溶離，而得標題化合物 (1.28 克，76%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46 (d, 1H) 7.77 (d, 1H) 3.74 (m, 2H) 3.11-3.16 (m, 2H) 1.64-1.71 (m, 4H) 1.55 (m, 2H) MS (ESI) m/z 259; 261 (M+1).

實例 54(b) *N*-[5-氟基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽



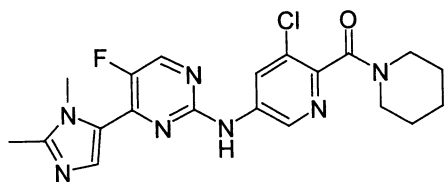
使 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺 (按實例 6 中所述) (150 毫克，0.54 毫莫耳)、3,5-二氟-2-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶 (按實例 54(a) 中所述) (124 毫克，0.48 毫莫耳) 及碳酸鉍 (351 毫克，1.08 毫莫耳) 懸浮於二氧陸圓 (4 毫升) 中。添加 Pd₂(dba)₃ (26 毫克，0.029 毫莫耳) 與黃磷 (xantphos) (27 毫克，0.047 毫莫耳)，並將混合物於 90°C 及氮大氣下攪拌 16 小時。添加 Pd₂(dba)₃ (5 毫克)，並將混合物在 90

℃下加熱4小時。以DCM稀釋混合物，且經過矽藻土過濾。將有機相以碳酸氫鈉水溶液洗滌，及蒸發。使殘留物溶於DMSO中，並藉預備之HPLC純化。匯集含有產物之溶離份，並濃縮。添加碳酸氫鈉水溶液，並將混合物以DCM萃取(x4)。使有機相脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，且濃縮。使殘留物溶於DCM (1毫升)中，及添加醚中之1M鹽酸(0.2毫升)。蒸發溶劑，而得標題化合物(40毫克，14%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.39-7.43 (m, 2H) 7.14 (d, 1H) 6.67 (d, 1H) 3.88-3.99 (m, 1H) 2.74 (dd, 2H) 1.95-2.07 (m, 4H) 1.64 (s, 3H) 1.06-1.20 (m, 2H) 0.80 (dd, 2H) 0.44-0.52 (m, 4H) 0.31-0.40 (m, 2H). MS (ESI) m/z 500; 502 (M+1).

實例 55

N-[5-氯基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氯基嘧啶-2-胺鹽酸鹽



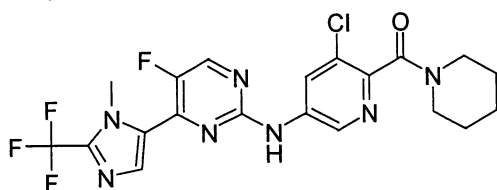
使(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氯基嘧啶-2-胺(按實例7中所述)(50毫克，0.24毫莫耳)、3,5-二氯-2-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶(按實例54(a)中所述)(62毫克，0.24毫莫耳)及碳酸鉀(156毫克，0.48毫莫耳)懸浮於二氧陸園(2毫升)中。添加Pd₂(dba)₃(22毫克，0.024毫莫耳)與黃磷(xantphos)(23毫克，0.040毫莫耳)，並將混合物於90℃及氫大氣下攪拌16小時。將混合物以DCM稀釋，並經過矽藻土過濾。以碳酸氫鈉水溶液

洗滌有機相，及濃縮。使殘留物溶於DMSO中，並藉預備之HPLC純化。匯集含有產物之溶離份，及濃縮。添加碳酸氫鈉水溶液，且以DCM萃取混合物(x4)。使有機相脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。使殘留物溶於DCM (1毫升)中，並添加醚中之1M鹽酸(0.1毫升)。蒸發溶劑，而得標題化合物(28毫克，25%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.40 (s, 1H) 8.85 (d, 1H) 8.78 (d, 1H) 8.41 (d, 1H) 8.21 (d, 1H) 4.03 (s, 3H) 3.59-3.65 (m, 2H) 3.07-3.12 (m, 2H) 2.68 (s, 3H) 1.42-1.66 (m, 6H). MS (ESI) m/z 430; 432 (M+1).

實例 56

N-[5-氯基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氯-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽



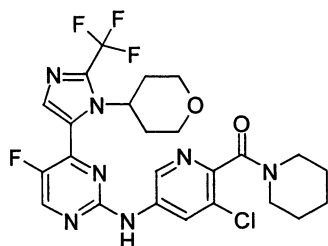
使 5-氯基-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺 (按實例 9 中所述) (130 毫克，0.50 毫莫耳)、3,5-二氯-2-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶 (按實例 54(a) 中所述) (130 毫克，0.50 毫莫耳) 及碳酸鉍 (326 毫克，1.0 毫莫耳) 懸浮於二氧陸圓 (4 毫升) 中。添加 Pd₂(dba)₃ (27 毫克，0.030 毫莫耳) 與黃磷 (xantphos) (29 毫克，0.050 毫莫耳)，並將混合物於 90°C 及氬大氣下攪拌 16 小時。添加 Pd₂(dba)₃ (10 毫克，0.011 毫莫耳)，並將混合物在 90°C 及氬大氣下加熱 6 小時。以 DCM 稀釋混合物，並經過矽藻土過濾。將有機相以碳酸氫鈉水溶液洗滌，及濃縮。使

殘留物溶於 DMSO 中，並藉預備之 HPLC 純化。匯集含有產物之溶離份，及濃縮。添加碳酸氫鈉水溶液，且以 DCM 萃取混合物 (x4)。使有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物溶於 DCM (1 毫升) 中，並添加醚中之 1M 鹽酸 (0.1 毫升)。蒸發溶劑，而得標題化合物 (13 毫克，5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.34 (s, 1H) 8.81 (d, 1H) 8.75 (d, 1H) 8.43 (d, 1H) 7.76 (d, 1H) 4.10 (s, 3H) 3.58-3.65 (m, 2H) 3.05-3.13 (m, 2H) 1.42-1.66 (m, 6H). MS (ESI) m/z 482; 484 ($\text{M}+1$).

實例 57

N-[5-氟基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟基-4-[1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽



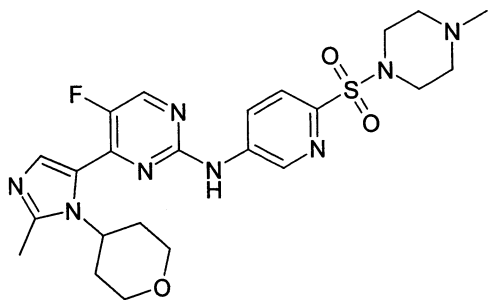
使 5-氟基-4-[1-(四氫-2H-呋喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺 (按實例 8 中所述) (70 毫克，0.21 毫莫耳)、3,5-二氯-2-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶 (按實例 54(a) 中所述) (55 毫克，0.21 毫莫耳) 及碳酸鉀 (137 毫克，0.42 毫莫耳) 懸浮於二氧陸圓 (2 毫升) 中。添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 毫克，0.021 毫莫耳) 與黃磷 (Xantphos) (20 毫克，0.035 毫莫耳)，並將混合物於 90°C 及氬大氣下攪拌 16 小時。以 DCM 稀釋混合物，並經過矽藻土過濾。將有機相以鹽水洗滌，及濃縮。使殘留物溶於 DMSO 中，並藉預備之 HPLC 純化。匯集含有產物之溶離份，及濃縮。添加碳酸氫鈉水溶液，且將混合物以 DCM 萃取 (x4)。使

有機相脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物溶於DCM (1 毫升) 中，並添加醚中之1M鹽酸(0.2 毫升)。蒸發溶劑。使殘留物溶於DCM與甲醇中，並蒸發溶劑，而得標題化合物 (66 毫克，53%)。

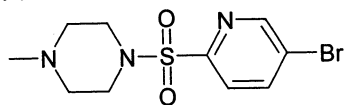
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.36 (s, 1H) 8.89 (d, 1H) 8.74 (d, 1H) 8.35 (d, 1H) 7.59 (d, 1H) 4.76-4.86 (m, 1H) 3.83 (dd, 2H) 3.25 (t, 2H) 3.05-3.11 (m, 2H) 2.08-2.20 (m, 2H) 1.85-1.93 (m, 2H) 1.40-1.66 (m, 6H).
MS (ESI) m/z 554 ; 556 ($\text{M}+1$).

實例 58

{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘓啶-2-基}-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺醯基)-吡啶-3-基]-胺



實例 58(a) 1-(5-溴-吡啶-2-磺醯基)-4-甲基-六氫吡啶

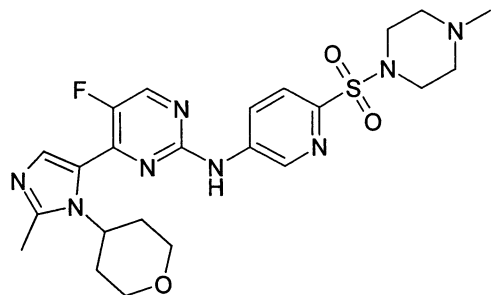


使氯化 5-溴基吡啶-2-磺醯 (按實例 52(b) 中所述) (55.0 毫克，0.214 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中，並添加 1-甲基-六氫吡啶 (26 微升，0.236 毫莫耳)。在室溫下持續攪拌 3 小時，並添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 毫升)。將混合物以 CH_2Cl_2 (5 毫升) 稀釋，並以 CH_2Cl_2 (3 x 5 毫升) 萃取水相。使合併之有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮，而得標題化合物 (61 毫克，89%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.29 (s, 3H) 2.33-2.38 (m, 2H)

2.45-2.50 (m, 2H) 3.10-3.18 (m, 2H) 3.30-3.37 (m, 2H) 7.31 (d, $J = 4.29$ Hz, 1H) 7.81 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H) 8.04 (dd, $J = 8.34, 2.27$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 321 ($M+1$).

實例 58(b) {5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺醯基)-吡啶-3-基]-胺



將 5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺 (按實例 6 中所述) (56.0 毫克, 0.202 毫莫耳)、1-(5-溴-吡啶-2-磺醯基)-4-甲基-六氫吡啶 (按實例 58(a) 中所述) (64.7 毫克, 0.202 毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (131.7 毫克, 0.404 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 毫克, 0.010 毫莫耳) 及黃磷 (Xantphos) (12 毫克, 0.020 毫莫耳) 稱量置於 25 毫升圓底燒瓶中, 並添加二氧陸圈 (5 毫升)。將系統以氫沖洗, 然後加熱至 90°C , 並攪拌 17 小時。添加水 (30 毫升), 並將混合物以 CH_2Cl_2 (3 x 30 毫升) 萃取。脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮, 獲得粗製物質, 使其藉預備之 HPLC 純化, 而得標題化合物 (18 毫克, 17%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.83-1.92 (m, 2H) 2.31 (s, 3H) 2.46-2.62 (m, 6H) 2.65 (s, 3H) 3.28-3.44 (m, 6H) 4.12 (dd, $J = 11.62, 4.80$ Hz, 2H) 4.97-5.09 (m, 1H) 7.70 (寬廣 s., 1H) 7.83-7.90 (m, 2H) 8.32-8.39 (m, 2H) 8.77 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 518 ($M+1$).

醫藥配方

根據本發明之一方面，係提供一種醫藥配方，其包含式(I)化合物，為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽，呈基本上純與經單離形式，供使用於預防及/或治療與糖原合成酶激酶-3有關聯之症狀。

根據本發明所使用之配方可呈一種適當形式，用於口服投藥，例如作成片劑、丸劑、糖漿、粉末、顆粒或膠囊，作成無菌溶液、懸浮液或乳化液用於非經腸注射(包括靜脈內、皮下、肌內、血管內或灌注)，作成軟膏、貼藥或乳膏用於局部投藥，作成栓劑用於直腸投藥，及用於體腔或骨腔中之局部投藥。

此配方可呈適於口服投藥之形式，例如作成片劑，適於非經腸注射之形式，作成無菌溶液或懸浮液。一般而言，上述配方可以習用方式，使用藥學上之載劑或稀釋劑製備。

式(I)化合物作成其自由態鹼及藥學上可接受之鹽於哺乳動物(包括人類)治療上之適當日服劑量，在經口投藥下係為大約0.01至250毫克/公斤體重，而在非經腸投藥下係為約0.001至250毫克/公斤體重。活性成份之典型日服劑量係在廣範圍內改變，且係依各種因素而定，譬如有關聯之適應徵、投藥途徑，病患之年齡、體重及性別，並可由醫師決定。

呈基本上純與經單離形式之式(I)化合物，為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽，可獨自使用，但經常係以醫藥配方形式投予，其中活性成份係與藥學上可接受之稀釋劑、

賦形劑或惰性載劑結合。依投藥模式而定，醫藥配方可包含 0.05 至 99%w (重量百分比)，例如 0.10 至 50%w 之活性成份，所有重量百分比均以全部組合物為基準。

稀釋劑或載劑包括水、含水聚(乙二醇)、碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖(譬如乳糖)、果膠、糊精、澱粉、西黃蓍樹膠、微晶性纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或可豆脂。

本發明之配方可呈單位劑型，譬如片劑或可注射溶液。片劑可另外包含崩解劑及/或可經塗覆(例如使用腸溶性塗層，或以塗覆劑塗覆，譬如羥丙甲基纖維素)。

本發明進一步提供一種製備本發明醫藥配方之方法，其包括將如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，與藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或惰性載劑混合。

本發明醫藥配方之實例為可注射溶液，其包含如前文定義之式(I)化合物，為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽，與無菌水，及若必要則包含無論是鹼(氫氧化鈉)或酸(鹽酸)，以使最後配方之 pH 值來到約略 pH 值在約 4 至 6 之範圍內，特別是約 5，及選用之界面活性劑，以幫助溶解。適當鹼為氫氧化鈉。適當酸為鹽酸。

根據本發明可使用之式(I)化合物之適當藥學上可接受鹽係為例如酸加成鹽，其係為足夠鹼性，例如無機或有機酸。此外，足夠酸性之本發明化合物之適當藥學上可接受之鹽係為鹼金屬鹽，鹼土金屬鹽，或與有機鹼之鹽，該有機鹼係提供生理學上可接受之陽離子。

醫療用途

已發現本發明中所定義之式(I)化合物係極適合抑制糖原合成酶激酶-3 (GSK3)。因此，預期該本發明化合物可用於預防及/或治療與糖原合成酶激酶-3 活性有關聯之症狀，意即此等化合物可在需要此種預防及/或治療之哺乳動物包括人類中，用以產生 GSK3 之抑制作用。

GSK3 係高度地表現於中樞與末梢神經系統及其他組織中。因此，預期本發明化合物極適合在中樞與末梢神經系統中預防及/或治療與糖原合成酶激酶-3 有關聯之症狀。特定言之，預期本發明化合物適於預防及/或治療與認知病症及預癡呆狀態有關聯之症狀，尤其是癡呆症、阿耳滋海默氏病(AD)、在精神分裂症上之認知力不足(CDS)、溫和認知力減弱(MCI)、與年齡有關聯之記憶力減弱(AAMI)、與年齡有關聯之認知力衰退(ARCD)及認知力減弱而無癡呆症(CIND)，與神經原纖維纏結病理學有關聯之疾病、額骨與顳骨癡呆症(FTD)、額骨與顳骨癡呆症巴金生氏型(FTDP)、進行性核上麻痺(PSP)、Pick 氏病、Niemann-Pick 氏病、腎上腺基底變性(CBD)、外傷性腦部傷害(TBI)及拳擊手癡呆症。

本發明之一項具體實施例係關於預防及/或治療阿耳滋海默氏病，尤其是在延遲阿耳滋海默氏病之疾病進展上之用途。

其他症狀係選自包括 Down 氏徵候簇、血管癡呆症、巴金生氏病(PD)、腦炎後巴金生氏徵候簇、具有 Lewy 氏體之癡呆症、HIV 癡呆症、亨丁頓氏病、肌萎縮性側索硬化(ALS)、

運動神經元疾病(MND)、Creutzfeld-Jacob 氏病及朊病毒疾病。

其他症狀係選自包括注意力不足病症(ADD)、注意力不足活動過度病症(ADHD)及情感病症，其中情感病症為兩極病症，包括急性躁狂、兩極抑鬱、兩極維持，主要抑鬱病症(MDD)，包括抑鬱、主要抑鬱、心情安定化作用，情感分裂病症，包括精神分裂症與心情惡劣。

其他症狀係選自包括第I型糖尿病、第II型糖尿病、糖尿病患者之神經病、禿髮、炎症性疾病及癌症。

本發明之一項具體實施例係關於如本發明中所定義之式(I)化合物，在哺乳動物中，於預防及/或治療骨頭相關病症或症狀上之用途。

本發明之一方面係針對如本發明中所定義之式(I)化合物治療骨質疏鬆症之用途。

本發明之一方面係針對如本發明中所定義之式(I)化合物在哺乳動物中增加與促進骨質形成之用途。

本發明之一方面係針對如本發明中所定義之式(I)化合物在哺乳動物中增加骨礦物質密度之用途。

本發明之另一方面係針對如本發明中所定義之式(I)化合物在哺乳動物中降低骨折率及/或增加骨折癒合速率之用途。

本發明之另一方面係針對如本發明中所定義之式(I)化合物在哺乳動物中增加骨海棉質骨質形成及/或新骨質形成之用途。

本發明之另一方面係針對一種預防及/或治療骨頭相關

病症之方法，其包括對需要此種預防及/或治療之哺乳動物投予治療上有效量之如本發明中所定義之式(I)化合物。

本發明之另一方面係針對一種預防及/或治療骨質疏鬆症之方法，其包括對需要此種預防及/或治療之哺乳動物投予治療上有效量之如本發明中所定義之式(I)化合物。

本發明之另一方面係針對一種增加骨質形成之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予治療上有效量之如本發明中所定義之式(I)化合物。

本發明之另一方面係針對一種增加骨礦物質密度之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予治療上有效量之如本發明中所定義之式(I)化合物。

本發明之另一方面係針對一種降低骨折發生率之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予治療上有效量之如本發明中所定義之式(I)化合物。

本發明之另一方面係針對一種增強骨折癒合之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予治療上有效量之如本發明中所定義之式(I)化合物。

本發明之另一方面係針對該方法，且其中該哺乳動物為人類。

本發明之另一方面係針對該方法，且其中該哺乳動物為脊椎動物，較佳但不限於較大動物，譬如馬、駱駝、單峰駱駝，但不受其所限。

GSK3抑制劑，前文定義之式(I)化合物於原發性與續發性骨質疏鬆症上之用途，其中原發性骨質疏鬆症包括斷經後

骨質疏鬆症，及在男性與女性兩者中之老年骨質疏鬆症，而續發性骨質疏鬆症包括可體松所引致之骨質疏鬆症，以及任何其他類型之經引致續發性骨質疏鬆症，均被包含在骨質疏鬆症一詞中。除此之外，此等 GSK3 抑制劑亦可用於骨髓細胞瘤之治療。此等 GSK3 抑制劑可局部或系統地，以不同配方服用法投予，以治療此等症狀。

骨質形成之促進與增加，使得前文定義之式(I)化合物適合用以降低骨折之發生率，以在哺乳動物中降低骨折率及/或增加骨折癒合速率，以增加骨海棉質骨質形成及/或新骨質形成。

促進與增加新骨質形成之用途可伴隨著手術。本發明可於手術期間使用，其中治療外科醫師係將本發明化合物局部放置在適當配方中，接近缺乏骨頭處及/或在體腔中。該骨頭可能例如已經破碎，且利用如本文中所描述與請求之本發明，接著在開放性骨折修復期間，將其放置在於或接近骨折處。於一些情況中，骨頭碎片可能漏失(例如腫瘤移除或嚴重損害後)，則利用如本文中所描述與請求之本發明，接著將其放置接近構成骨頭手術之位置。

本發明亦關於如本發明中所定義之式(I)化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及/或治療與糖原合成酶激酶-3有關聯之症狀。

本發明亦提供一種治療及/或預防與糖原合成酶激酶-3有關聯症狀之方法，其包括對需要此種治療及/或預防之哺乳動物包括人類投予治療上有效量之如本發明中所定義之

式(I)化合物。

治療或預防治療特定疾病所需要之劑量，必須依待治療之宿主、投藥途徑及被治療疾病之嚴重性而改變。

關於獸醫用途，不同成份之量、劑型及藥劑之劑量可以改變，且係依各種因素而定，例如經治療動物之個別需要。

就本專利說明書而論，"治療"一詞亦包括"預防"，除非有相反之特定指示。"治療的"與"治療上"兩術語應據此作解釋。

就本專利說明書而論，"病症"一詞亦包括"症狀"，除非有相反之特定指示。

非醫療用途

本發明化合物以其自由態鹼或藥學上可接受之鹽，除了在治療醫藥上之用途以外，亦可於活體外與活體內試驗系統之發展與標準化上，作為藥理學工具，用於評估GSK3相關活性之抑制劑在實驗室動物譬如貓、狗、兔子、猴子、大白鼠及老鼠中之作用，作為搜尋新穎治療劑之一部份。

藥理學

在閃爍親近GSK3 β 檢測中測定ATP競爭性

GSK3 β 閃爍親近檢測

此競爭實驗係重複使用10種不同濃度之抑制劑，在透明底部之微滴定板(Wallac, Finland)中進行。將一種生物素化之肽受質，生物素-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO₃H₂)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund)，以最後濃度為1 μ M，添加在檢測緩衝劑中，其中含有1 mU重組人類GSK3 β

(Dundee 大學, UK), 12 mM 嗎福啉丙烷磺酸(MOPS), pH 7.0, 0.3 mM EDTA, 0.01% β -巯基乙醇, 0.004% Brij 35 (天然清潔劑), 0.5% 甘油及 0.5 微克 BSA/25 微升。藉由添加 0.04 μCi [γ - ^{33}P]ATP (Amersham, UK) 與未標識之 ATP, 在最後濃度為 1 μM 且檢測體積為 25 微升下, 引發反應。在室溫下培養 20 分鐘後, 藉由添加 25 微升終止溶液, 使各反應終止, 該終止溶液含有 5 mM EDTA, 50 μM ATP, 0.1% Triton X-100 及 0.25 毫克鏈黴胺基酸塗覆之閃爍親近檢測 (SPA) 珠粒 (Amersham, UK)。6 小時後, 在液體閃爍計數器 (1450 MicroBeta Trilux, Wallac) 中, 測定放射性。抑制作用曲線係使用 GraphPad Prism, USA, 藉由非線性回歸進行分析。用以計算各種化合物抑制常數 (K_i) 之 ATP 對 GSK3 β 之 K_m 值, 係為 20 μM 。

下列縮寫已被使用：

MOPS	嗎福啉丙烷磺酸
EDTA	乙二胺四醋酸
BSA	牛血清白蛋白
ATP	腺苷三磷酸酶
SPA	閃爍親近檢測
GSK3	糖原合成酶激酶 3

結果

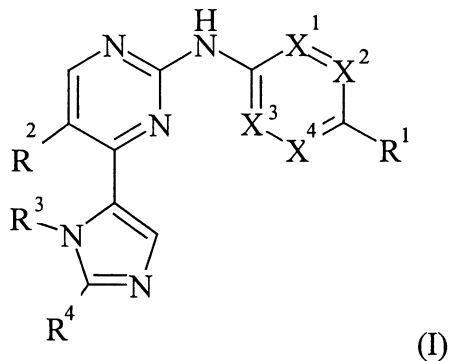
本發明化合物之典型 K_i 值, 係在約 0.001 至約 10,000 nM 之範圍內。 K_i 之其他數值係在約 0.001 至約 1000 nM 之範圍內。 K_i 之另外數值係在約 0.001 nM 至約 700 nM 之範圍內。

表 1. 得自檢測之試樣結果

實例 編號	K_i (nM)	實例 編號	K_i (nM)	實例 編號	K_i (nM)
1	468	23	41	42	11
2	40	24	24	43	23
3	661	25	28	44	55
4	63	26	31	45	32
5	70	27	28	46	39
10	45	28	19	47	100
11	60	29	34	48	16
12	29	30	17	49	19
13	34	31	12	50	33
14	16	32	33	51	21
15	43	33	16	52	39
16	9	34	85	53	20
17	50	35	20	54	7
18	47	36	10	55	18
19	25	37	56	56	55
20	26	38	29	57	19
21	90	39	160	58	30
22	67	40	16		

五、中文發明摘要：

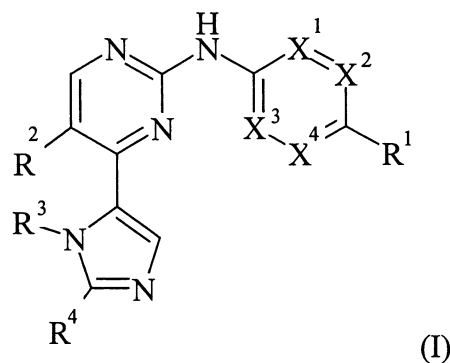
本發明係關於式 (I) 化合物：



為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽。本發明亦關於含有該化合物之醫藥配方，及該化合物於治療上之用途。本發明進一步關於一種製備式 (I) 化合物之方法，及於其中所使用之新穎中間物。

六、英文發明摘要：

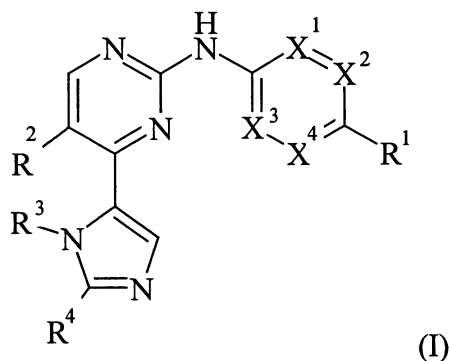
The present invention relates to a compound of formula (I):



as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention also relates to pharmaceutical formulations containing said compound and to the use of said compound in therapy. The present invention further relates to a process for the preparation of compound of formula (I) and to new intermediates used therein.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



其中：

R^1 係選自胺磺醯基、胺甲醯基、基團 $-R^5-R^6$ 及氮連結之4-7員飽和環，其視情況含有另一個氮、氧或硫原子；其中該環係視情況在碳上被一或多個 R^7 取代；且其中若該環含有另一個氮原子，則該氮係視情況被 R^8 取代；

X^1, X^2, X^3 及 X^4 之至少一個係選自 N， X^1, X^2, X^3 或 X^4 之其他三個係獨立選自 N 或 $C(R^9)$ ，其條件是 X^1, X^2, X^3 或 X^4 之不超過兩個係選自 N；

R^2 為鹵基或氰基；

R^3 為甲基、3-四氫吡喃基或4-四氫吡喃基，其中四氫吡喃基係視情況在碳上被一或多個 R^{10} 取代；

R^4 係選自氫、鹵基、氰基及 C_{1-3} 烷基，其中 C_{1-3} 烷基係視情況被一或多個鹵基取代；

R^5 係選自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_r-$ 及 $-SO_2N(R^{12})-$ ；其中 R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自氫或 C_{1-6} 烷基，且該烷基係視情況被一或多個 R^{13} 取代；且 r 為 0, 1 或 2；

R^6 係選自 C_{1-6} 烷基、碳環基及雜環基；其中 R^6 係視情況在

碳上被一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{15} 之基團取代；

R^7 係選自鹵基、氰基、羥基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係視情況被一或多個鹵基取代；
 R^9 係選自氫、鹵基、氰基、羥基、胺基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基；

R^{10} , R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自鹵基、氰基、羥基、胺基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷醯胺基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺甲醯基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ ，其中 a 為 0 至 2， $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺磺醯基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基、雜環基、碳環基 C_{1-3} 烷基- R^{16} -、雜環基 C_{1-3} 烷基- R^{17} -、碳環基- R^{18} - 及雜環基- R^{19} -；其中 R^{10} , R^{13} 及 R^{14} 係互相獨立地在碳上被一或多個 R^{20} 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{21} 之基團取代；

R^{16} , R^{17} , R^{18} 及 R^{19} 係獨立選自 -O-、 $-N(R^{22})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{23})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{24})-$ 、 $-S(O)_s-$ 、 $-SO_2N(R^{25})-$ 及 $-N(R^{26})SO_2-$ ；其中 R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} 及 R^{26} 係獨立選自氫與 C_{1-6} 烷基；且 s 為 0, 1 或 2；

R^8 , R^{15} 及 R^{21} 係獨立選自 C_{1-4} 烷基、碳環基、雜環基、 $-C_{1-4}$ 烷基碳環基、 $-C_{1-4}$ 烷基雜環基、 C_{1-4} 烷醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯基及 C_{1-4} 烷氧羰基；其中 R^8 , R^{15} 及 R^{21} 可互相獨立地視情況在碳上被一或多個 R^{27} 取代；且

R^{20} 與 R^{27} 係獨立選自鹵基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲基、乙基、苯基、環丙基、環丁基、甲氧基、乙氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、甲烷磺醯基、乙基磺醯基及苯基；

為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中

R^1 為基團 $-R^5-R^6$ 或氮連結之4-7員飽和環，其視情況含有另一個氮、氧或硫原子；其中該環可視情況在碳上被一或多個 R^7 取代；且其中若該環含有另一個氮原子，則該氮係視情況被 R^8 取代；

X^1, X^2, X^3 及 X^4 之至少一個係選自N， X^1, X^2, X^3 或 X^4 之其他三個係獨立選自N或 $C(R^9)$ ，其條件是 X^1, X^2, X^3 或 X^4 之不超過兩個係選自N；

R^2 為鹵基或氰基；

R^3 為甲基或4-四氫吡喃基，其中該四氫吡喃基係視情況在碳上被一或多個 R^{10} 取代；

R^4 係選自氫、鹵基、氰基及 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係視情況被一或多個鹵基取代；

R^5 係選自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_r-$ 及 $-SO_2N(R^{12})-$ ；其中 R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自氫或 C_{1-6} 烷基，且該烷基係視情況被一或多個 R^{13} 取代；且 r 為0或2；

R^6 係選自 C_{1-6} 烷基、碳環基及雜環基；其中 R^6 係視情況在碳上被一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{15} 之基團取代；

R^7 係選自鹵基、氰基、羥基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係視情況被一或多個鹵基取代； R^9 係選自氫、鹵基、氰基、羥基、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷氧基； R^{10} , R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自鹵基、氰基、羥基、胺基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷醯胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ ，其中 a 為0至2， N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、碳環基、雜環基、碳環基 C_{1-3} 烷基- R^{16} -、雜環基 C_{1-3} 烷基- R^{17} -、碳環基- R^{18} -及雜環基- R^{19} -；其中 R^{10} , R^{13} 及 R^{14} 係互相獨立地視情況在碳上被一或多個 R^{20} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{21} 之基團取代；

R^{16} , R^{17} , R^{18} 及 R^{19} 係獨立選自-O-、- $N(R^{22})$ -、-C(O)-、- $N(R^{23})C(O)$ -、-C(O) $N(R^{24})$ -、-S(O) $_s$ -、-SO $_2N(R^{25})$ -及- $N(R^{26})SO_2$ -；其中 R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} 及 R^{26} 係獨立選自氫或 C_{1-6} 烷基；且 s 為0, 1或2；

R^8 , R^{15} 及 R^{21} 係獨立選自 C_{1-4} 烷基、碳環基、雜環基、- C_{1-4} 烷基碳環基、- C_{1-4} 烷基雜環基、 C_{1-4} 烷醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯基及 C_{1-4} 烷氧羰基；其中 R^8 , R^{15} 及 R^{21} 可互相獨立地視情況在碳上被一或多個 R^{27} 取代；且

R^{20} 與 R^{27} 係獨立選自鹵基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲基、乙基、苯基、環丙基、環丁基、甲氧基、乙氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、

甲烷磺醯基及乙基磺醯基；

為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽、活體內可水解酯、溶劑合物或鹽之溶劑合物。

3. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 為鹵基。
4. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 為氟基。
5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 為4-四氫吡喃基或甲基。
6. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 為氫或 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係視情況被一或多個鹵基取代。
7. 如請求項6之化合物，其中 R^4 為 C_{1-3} 烷基。
8. 如請求項7之化合物，其中 R^4 為甲基。
9. 如請求項6之化合物，其中 R^4 為三氟甲基。
10. 如請求項1或2之化合物，其中 R^5 為 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_r-$ ；且 r 為0或2。
11. 如請求項10之化合物，其中 R^5 為 $-C(O)-$ 。
12. 如請求項10之化合物，其中 R^5 為 $-S(O)_r-$ ；且 r 為2。
13. 如請求項1或2之化合物，其中 R^5 為 $-O-$ 或 $C(O)O-$ 。
14. 如請求項1或2之化合物，其中 R^5 為 $-C(O)N(R^{11})-$ 或 $-SO_2N(R^{12})-$ ；其中 R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自氫或 C_{1-6} 烷基。
15. 如請求項1或2之化合物，其中 R^6 為 C_{1-6} 烷基或雜環基；其中 R^6 係視情況在碳上被一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{15} 之基團取代。
16. 如請求項15之化合物，其中該 C_{1-6} 烷基為甲基、乙基、丁-2-基、丁-3-基、丙-2-基及第三-丁基。

17. 如請求項 15 之化合物，其中該雜環基係選自嗎福啉基、高嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫吡咯基、一氮四園基、六氫吡啶基、高六氫吡啶基及高六氫吡啶基。
18. 如請求項 17 之化合物，其中該雜環基係選自六氫吡啶基、四氫吡咯基、一氮四園基及六氫吡啶基。
19. 如請求項 15 之化合物，其中 R^{14} 為 C_{1-6} 烷氧基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、碳環基、雜環基及 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基；其中 R^{14} 係視情況在碳上被一或多個 R^{20} 取代。
20. 如請求項 15 之化合物，其中 R^{15} 為 C_{1-4} 烷基或碳環；其中 R^{15} 係視情況在碳上被一或多個 R^{27} 取代。
21. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^8 為 C_{1-4} 烷基，且其中 R^8 可視情況在碳上被一或多個 R^{27} 取代。
22. 如請求項 20 之化合物，其中 R^{27} 為羥基、鹵基、乙氧基、甲氧基或苯基。
23. 如請求項 21 之化合物，其中 R^{27} 為羥基、鹵基、乙氧基、甲氧基或苯基。
24. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 X^2 , X^3 及 X^4 之至少一個係選自 N， X^2 , X^3 或 X^4 之其他兩個係獨立選自 N 或 $C(R^9)$ 。
25. 如請求項 24 之化合物，其中 X^3 或 X^4 為 N。
26. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R^9 為氫、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或鹵基。
27. 如請求項 26 之化合物，其中 R^9 為氫。
28. 如請求項 26 之化合物，其中 R^9 之一為鹵基。
29. 如請求項 28 之化合物，其中該鹵基為氯基。

30. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中

R^1 為基團 $-R^5-R^6$ ；

X^1, X^2, X^3 及 X^4 之至少一個係選自 N， X^1, X^2, X^3 或 X^4 之其他三個係獨立選自 N 或 $C(R^9)$ ，其條件是 X^1, X^2, X^3 或 X^4 之不超過兩個係選自 N；

R^2 為鹵基；

R^3 為甲基或 4-四氫吡喃基；

R^4 為 C_{1-3} 烷基，其中該 C_{1-3} 烷基係視情況被一或多個鹵基取代；

R^5 係選自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_r-$ 及 $-SO_2N(R^{12})-$ ；其中 R^{11} 與 R^{12} 係獨立選自氫或 C_{1-6} 烷基，且該烷基係視情況被一或多個 R^{13} 取代，且 r 為 2；

R^6 為 C_{1-6} 烷基或雜環基；其中 R^6 係視情況在碳上被一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮係視情況被選自 R^{15} 之基團取代；

R^9 為氫或鹵基；

R^{14} 係選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、碳環、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基、雜環基及 C_{1-6} 烷氧基；其中 R^{14} 係視情況在碳上被一或多個 R^{20} 取代；

R^{15} 為 C_{1-4} 烷基或碳環；其中 R^{15} 係視情況在碳上被一或多個 R^{27} 取代；且

R^{20} 與 R^{27} 係獨立選自鹵基、甲氧基、乙氧基及苯基。

31. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中

R^1 為基團 $-R^5-R^6$ ；

X^1, X^2, X^3 及 X^4 之至少一個係選自 N, X^1, X^2, X^3 或 X^4 之其他三個係獨立選自 N 或 $C(R^9)$, 其條件是 X^1, X^2, X^3 或 X^4 之不超過兩個係選自 N;

R^2 為鹵基;

R^3 為 4-四氫吡喃基;

R^4 為 C_{1-3} 烷基;

R^5 為 $-C(O)$ 或 $-S(O)_r-$ 及 $-SO_2N(R^{12})-$; 且 r 為 2;

R^6 為 C_{1-6} 烷基或雜環基; 其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團, 則該氮係視情況被選自 R^{15} 之基團取代;

R^9 為氫;

R^{15} 為 C_{1-4} 烷基。

32. 一種化合物, 其係選自:

5-氟-N-[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽;

一氮四環-1-基-[3-氟基-5-[[5-氟基-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮鹽酸鹽;

N-[5-氟基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽;

N-[5-氟基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺鹽酸鹽;

N-[5-氟基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟基-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸鹽; 及

N-[5-氟基-6-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟基-4-[1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺鹽酸

鹽；

或其藥學上可接受之鹽或自由態鹼。

33. 一種化合物，其係選自：

5-氟-N-[6-(甲磺醯基)吡啶-3-基]-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺；

5-氟-N-{5-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺；

5-氟-N-{6-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺；

N-[6-(一氫四環-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟基-4-[2-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺；

(6-乙氧基吡啶-3-基)-{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺；

{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-胺；

N-丁-2-基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-正-丙基-吡啶-2-羧醯胺；

(3,3-二氟四氫吡咯-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(3-甲基-1-六氫吡啶基)甲酮；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-甲基-N-丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]

胺基]吡啶-2-基]-[4-(4-氟苯基)-1-六氫吡啶基]甲酮；

(4-乙基六氫吡啶-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

(4-丁基六氫吡啶-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

N-乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(1-六氫吡啶基)甲酮；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-丙-2-基六氫吡啶-1-基)甲酮；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N,N-二丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺；

(2,6-二甲基-1-六氫吡啶基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N,N-二丙基-吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲氧基-1-六氫吡啶基)甲酮；

N-乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-甲基-吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲基-1-六氫吡啶基)甲酮；

(4-苄基六氫吡啶-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-

基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

(4,4-二氟-1-六氫吡啶基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

N-苄基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-丙-2-基-吡啶-2-羧醯胺；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-甲基-N-(2-甲基丙基)吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-氟基-1-六氫吡啶基)甲酮；

N-苄基-N-乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧醯胺；

(4-丁-2-基六氫吡啶-1-基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

N-(環丙基甲基)-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-正-丙基-吡啶-2-羧醯胺；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-[4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-基]甲酮；

[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-丙基六氫吡啶-1-基)甲酮；

N,N-二乙基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧醯胺；

N-(3-二甲胺基-2,2-二甲基-丙基)-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧醯胺；

(3,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-[5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園

-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧酸甲酯；

一氣四園-1-基-[3-氯基-5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]甲酮；

[3-氯基-5-[[5-氟基-4-[3-(氧陸園-4-基)-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮；

[3-氯基-5-[[5-氟基-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-基]-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮；

N-[6-(一氣四園-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺；

4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟-N-{6-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-3-基}嘧啶-2-胺；

N-[6-(一氣四園-1-基羰基)-5-氯基吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺；

N-{5-氯基-6-[(4-甲基六氫吡啶-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟基嘧啶-2-胺；

{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(丙-2-基磺醯基)-吡啶-3-基]-胺；

(6-乙烷磺醯基-吡啶-3-基)-{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺；

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)-2,4-二氫咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-磺醯胺；

N,N-二甲基-5-[[4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)-2,4-二氫咪唑-4-

基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-磺醯胺；及

{5-氟基-4-[2-甲基-3-(四氫-哌喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基-六氫吡啶-1-磺醯基)-吡啶-3-基]-胺；

為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽。

34. 一種醫藥配方，其包含治療上有效量之如請求項1至33中任一項之化合物作為活性成份，伴隨著藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

35. 如請求項1或2之化合物，其係供使用於治療上。

36. 一種如請求項1至33中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及/或治療與糖原合成酶激酶-3有關聯之症狀。

37. 一種如請求項1至33中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及/或治療認知病症。

38. 如請求項37之用途，其中認知病症為癡呆症、在精神分裂症上之認知力不足(CDS)、溫和認知力減弱(MCI)、與年齡有關聯之記憶力減弱(AAMI)、與年齡有關聯之認知力衰退(ARCD)或認知力減弱而無癡呆症(CIND)。

39. 如請求項38之用途，其中疾病為在精神分裂症上之認知力不足。

40. 如請求項38之用途，其中癡呆症係與神經原纖維纏結病理學疾病有關聯。

41. 如請求項38之用途，其中癡呆症為額骨與顳骨癡呆症(FTD)、額骨與顳骨癡呆症巴金生氏型(FTDP)、進行性核上麻痺(PSP)、Pick氏病、Niemann-Pick氏病、腎上腺基底變性、

外傷性腦部傷害 (TBI) 或拳擊手癡呆症。

42. 如請求項 38 之用途，其中癡呆症為阿耳滋海默氏病 (AD)、Down 氏徵候簇、血管癡呆症、巴金森氏病 (PD)、腦炎後巴金森氏徵候簇、具有 Lewy 氏體之癡呆症、HIV 癡呆症、亨丁頓氏病、肌萎縮性側索硬化 (ALS)、運動神經元疾病 (MND)、Creutzfeld-Jacob 氏病或朊病毒疾病。

43. 如請求項 42 之用途，其中癡呆症為阿耳滋海默氏病。

44. 如請求項 38 之用途，其中該用途為在延遲阿耳滋海默氏病之疾病進展上。

45. 一種如請求項 1 至 33 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及/或治療注意力不足病症 (ADD)、注意力不足活動過度病症 (ADHD) 或情感病症。

46. 如請求項 45 之用途，其中情感病症為兩極病症，包括急性躁狂、兩極抑鬱、兩極維持，主要抑鬱病症 (MDD)，包括抑鬱、主要抑鬱、心情安定化作用，情感分裂病症，包括精神分裂症或心情惡劣。

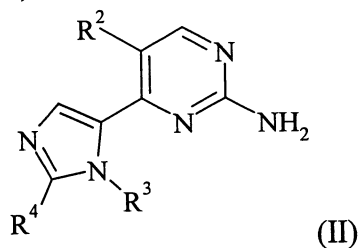
47. 一種如請求項 1 至 33 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及/或治療第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、糖尿病患者之神經病、禿髮、炎性疾病或癌症。

48. 一種如請求項 1 至 33 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中預防及/或治療骨頭相關病症或症狀。

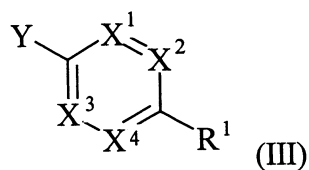
49. 一種如請求項 1 至 33 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中預防及/或治療骨質疏鬆症。

50. 一種如請求項 1 至 33 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中增加骨質形成。
51. 一種如請求項 1 至 33 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中增加骨海棉質骨質形成及/或新骨質形成。
52. 一種如請求項 1 至 33 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中增加骨礦物質密度。
53. 一種如請求項 1 至 33 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中降低骨折之發生率。
54. 一種如請求項 1 至 33 中任一項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中增強骨折癒合。
55. 如請求項 36 至 54 中任一項之用途，其中該哺乳動物為人類。
56. 一種製備式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯之方法，此方法包括：

a) 使式 (II) 嘧啶：



與式 (III) 化合物反應：



其中

Y 為可置換基團；且

除非另有指明，否則 $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3$ 及 X^4 均如請求項 1 中之定義；

及接著視情況：

b) 使式 (I) 化合物轉化成另一種式 (I) 化合物；

c) 移除任何保護基；及

d) 形成藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

57. 一種化合物，其係選自：

5-[[5-氟基-4-[2-甲基-3-(氧陸園-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]胺基]吡啶-2-羧酸鋰；

一氮四園-1-基-(3,5-二氯吡啶-2-基)甲酮；

(3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基六氫吡啶-1-基)甲酮；

5-溴-吡啶-2-磺酸(2,2,2-三氟-乙基)-醯胺；

1-(5-溴-吡啶-2-磺醯基)-4-甲基-六氫吡啶；

5-溴-吡啶-2-磺酸二甲基醯胺；及

3,5-二氯-2-(六氫吡啶-1-基羰基)吡啶。

58. 一種如請求項 57 之化合物於製造如請求項 1 之化合物中作為中間物之用途。