



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201720828 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：105138201

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/541 (2006.01)

A61K31/553 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/11/23

世界智慧財產權組織

PCT/CN2015/095310

2015/11/24

世界智慧財產權組織

PCT/CN2015/095423

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司(瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：鄭 韻欣 CHENG, YUN-XING (CA)；吉朋斯 保羅 GIBBONS, PAUL (US)；凱

樂 泰瑞 KELLAR, TERRY (US)；李 巍 LI, WEI (CN)；曼多卡 洛罕

MENDONCA, ROHAN (US)；袁 保偉 YUEN, PO-WAI (US)；亞克 馬克 愛德

華 ZAK, MARK EDWARD (US)；張 磊 ZHANG, LEI (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：1 共 238 頁

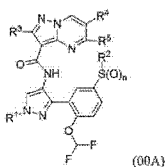
(54)名稱

治療性化合物及組合物以及其使用方法

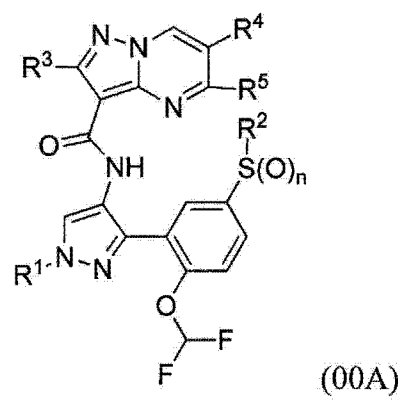
THERAPEUTIC COMPOUNDS AND COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

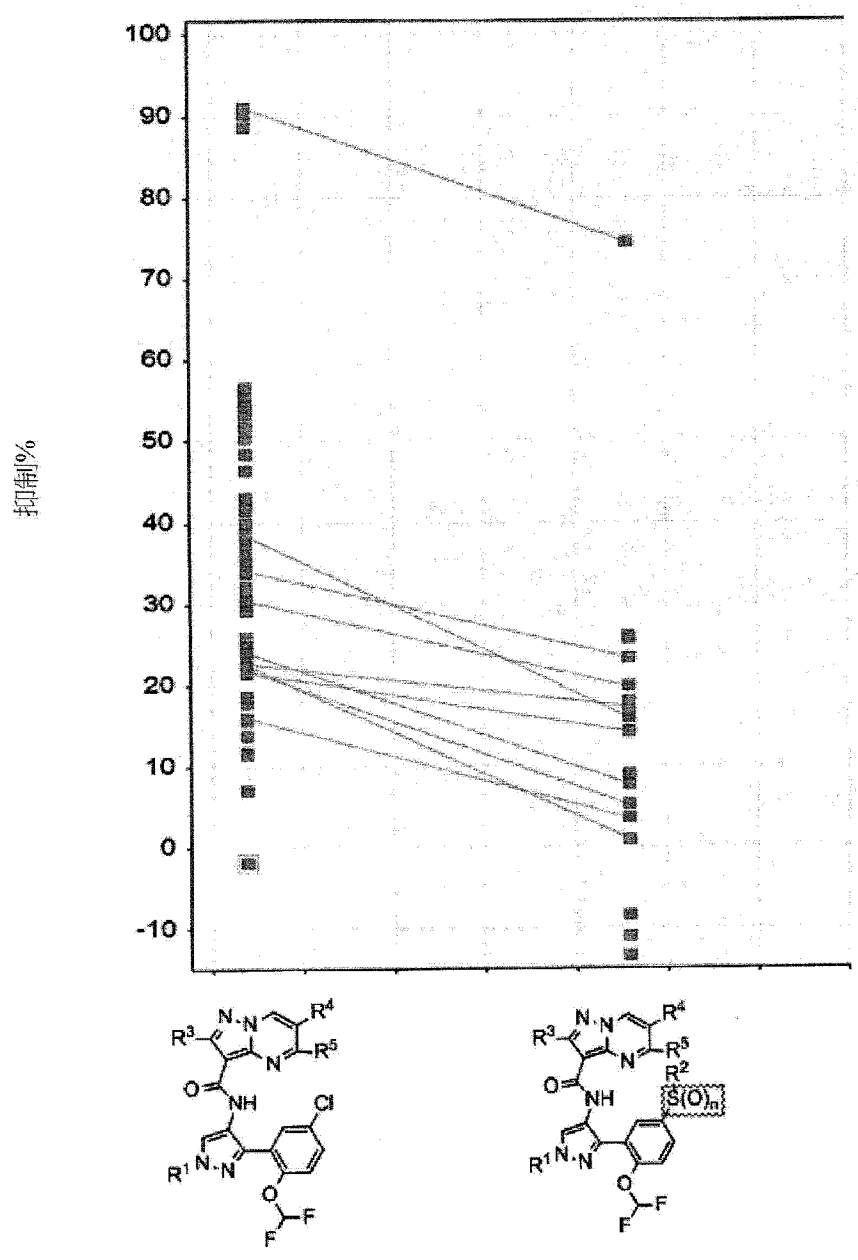
本發明揭示式(00A)之化合物及其鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 n 在本文中定義，適用作一或多種傑納斯激酶(Janus kinase)之抑制劑。亦提供包括式(00A)之化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑之醫藥組合物以及治療或減輕患者中對抑制傑納斯激酶活性起反應之疾病或病況之嚴重性的方法。



Compounds of Formula (00A) and salts thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and n are defined herein, are useful as inhibitors of one or more Janus kinases. Also provided are pharmaceutical compositions that include a compound of Formula (00A) and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle, and methods of treating or lessening the severity of a disease or condition responsive to the inhibition of a Janus kinase activity in a patient.

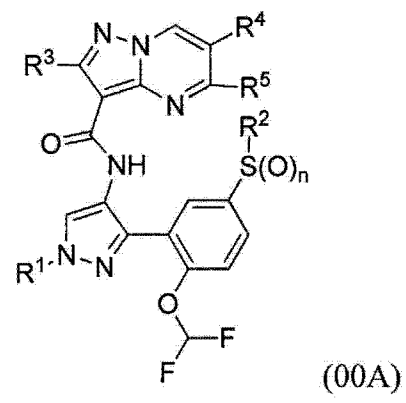


指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





201720828

【發明摘要】

申請日: 105/11/22

IPC分類: **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

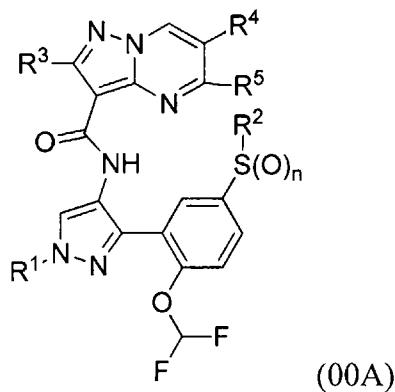
治療性化合物及組合物以及其使用方法

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC COMPOUNDS AND COMPOSITIONS, AND
METHODS OF USE THEREOF

【中文】

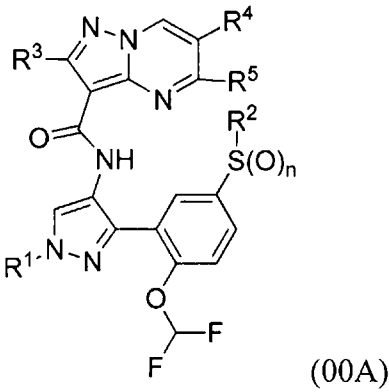
本發明揭示式(00A)之化合物及其鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及n在本文中定義，適用作一或多種傑納斯激酶(Janus kinase)之抑制劑。亦提供包括式(00A)之化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑之醫藥組合物以及治療或減輕患者中對抑制傑納斯激酶活性起反應之疾病或病況之嚴重性的方法。



【英文】

Compounds of Formula (00A) and salts thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and n are defined herein, are useful as inhibitors of one or more Janus kinases. Also provided are pharmaceutical compositions that include a compound of Formula (00A) and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant or vehicle, and methods of treating or lessening the severity of a disease or condition responsive to the inhibition of a Janus

kinase activity in a patient.



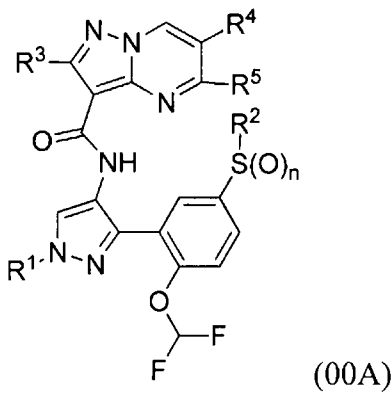
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療性化合物及組合物以及其使用方法

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC COMPOUNDS AND COMPOSITIONS, AND
METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

本發明係關於式(00A)之化合物，其為傑納斯激酶，諸如JAK1之抑制劑，以及含有此等化合物之組合物及使用方法，包括(但不限於)診斷或治療患有對抑制JAK激酶起反應之病況的患者。

【先前技術】

細胞因子路徑調節大範圍的生物功能，包括諸多態樣之炎症及免疫。傑納斯激酶(JAK)，包括JAK1、JAK2、JAK3及TYK2，為與I型及II型細胞因子受體結合且調節細胞因子信號轉導之細胞質蛋白激酶。細胞因子與同源受體之結合觸發受體相關之JAK活化，且此導致信號轉導及轉錄活化因子(STAT)蛋白質之JAK介導酪胺酸磷酸化，且最終導致特異性基因組之轉錄活化(Schindler等人, 2007, J. Biol. Chem. 282: 20059-63)。JAK1、JAK2及TYK2展現較寬模式之基因表現，同時JAK3表現限於白細胞。細胞因子受體通常作為雜二聚體起作用，且因此超過一種類型之JAK激酶一般係與細胞因子受體複合物相關。在多數情況下經由基因研究測定且藉由其他實驗證據證實與不同細胞因子受體複合物相關之特異性JAK。例如在國際申請案第WO 2013/014567號中論述抑制JAK酶之例示性治療益處。

最初在新穎激酶篩檢中鑑別出JAK1 (Wilks A.F., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1603-1607)。基因及生物化學研究展示JAK1功能上及物理上與I型干擾素(例如IFN α)、II型干擾素(例如IFN γ)以及IL-2及IL-6細胞因子受體複合物相關(Kisseleva等人, 2002, Gene 285:1-24 ; Levy等人, 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3:651-662 ; O'Shea等人, 2002, Cell, 109 (增刊): S121-S131)。由於LIF受體信號傳導中之缺陷，JAK1基因剔除小鼠在圍產期死亡(Kisseleva等人, 2002, Gene 285:1-24 ; O'Shea等人, 2002, Cell, 109 (增刊): S121-S131)。來源於JAK1基因剔除小鼠之組織表徵展現關於IFN、IL-10、IL-2/IL-4及IL-6路徑中此激酶的關鍵角色。靶向IL-6路徑之人類化單株抗體(托珠單抗(Tocilizumab))經歐洲委員會批准用於治療中度至重度類風濕性關節炎(Scheinecker等人, 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:273-274)。

CD4 T細胞在哮喘發病機制中經由在肺內產生TH2細胞因子，包括IL-4、IL-9及IL-13而起重要作用(Cohn等人, 2004, Annu. Rev. Immunol. 22:789-815)。IL-4及IL-13誘導黏液產生增加，向肺補充嗜伊紅血球及IgE產生增加(Kasaian等人, 2008, Biochem. Pharmacol. 76(2): 147-155)。IL-9導致肥大細胞活化，其加重哮喘症狀(Kearley等人, 2011, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 183(7): 865-875)。IL-4R α 鏈活化JAK1，且當分別與常見 γ 鏈或IL-13R α 1鏈組合時，結合至IL-4或IL-13(Pernis等人, 2002, J. Clin. Invest. 109(10):1279-1283)。常見 γ 鏈亦可與IL-9R α 組合以結合至IL-9，且IL-9R α 同樣活化JAK1 (Demoulin等人, 1996, Mol. Cell Biol. 16(9):4710-4716)。儘管常見 γ 鏈活化JAK3，但已展示JAK1相比於JAK3為顯性的，且抑制JAK1足以經由常見 γ 鏈使信號傳遞失活而不管

JAK3活性如何(Haan等人, 2011, *Chem. Biol.* 18(3):314-323)。藉由阻斷JAK/STAT信號傳導路徑來抑制IL-4、IL-13及IL-9信號傳導可減輕臨床前肺炎模型中之哮喘症狀(Mathew等人, 2001, *J. Exp. Med.* 193(9): 1087-1096；Kudlacz等人, 2008, *Eur. J. Pharmacol.* 582(1-3): 154-161)。

生物化學及基因研究展示JAK2與單鏈(例如EPO)、IL-3及干擾素 γ 細胞因子受體家族之間的結合(Kisseleva等人, 2002, *Gene* 285:1-24；Levy等人, 2005, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3:651-662；O'Shea等人, 2002, *Cell*, 109 (增刊): S121-S131)。與此相符的為，JAK2基因剔除小鼠死於貧血症(O'Shea等人, 2002, *Cell*, 109 (增刊): S121-S131)。JAK2中之激酶活化突變(例如JAK2 V617F)與人類中之骨髓增生性病相關。

JAK3獨佔地與IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及IL-21細胞因子受體複合物中存在之 γ 常見細胞因子受體鏈結合。JAK3對於淋巴細胞產生至關重要，且JAK3中之增殖及突變導致重度合併免疫缺乏(SCID) (O'Shea等人, 2002, *Cell*, 109 (增刊): S121-S131)。基於調整淋巴細胞中其作用，靶向JAK3及JAK3介導路徑用於免疫抑制性適應症(例如移植排斥反應及類風濕性關節炎)(Baslund等人, 2005, *Arthritis & Rheumatism* 52:2686-2692；Changelian等人, 2003, *Science* 302: 875-878)。

TYK2與I型干擾素(例如IFN α)、IL-6、IL-10、IL-12及IL-23細胞因子受體複合物結合(Kisseleva等人, 2002, *Gene* 285:1-24；Watford, W.T. & O'Shea, J.J., 2006, *Immunity* 25:695-697)。與此相符的為，衍生自TYK2缺失型人類之原生細胞在I型干擾素、IL-6、IL-10、IL-12、IL-23信號傳導中有缺陷。靶向IL-12及IL-23細胞因子(優特克單抗

(Ustekinumab))之共用p40子單元的完全人類單株抗體最近經歐洲委員會批准用於治療中度至重度斑狀牛皮癬(Krueger等人, 2007, N. Engl. J. Med. 356:580-92 ; Reich等人, 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:355-356)。另外, 靶向IL-12及IL-23路徑之抗體經歷治療克羅恩氏病(Crohn's Disease)之臨床試驗(Mannon等人, 2004, N. Engl. J. Med. 351:2069-79)。

國際專利申請公開案第WO 2011/003065號論述據報導適用作一或多種傑納斯激酶之抑制劑的某些吡啶并嘧啶化合物。其中呈現關於展示抑制JAK1、JAK2、JAK3及TYK2激酶的某些特異性化合物之資料。

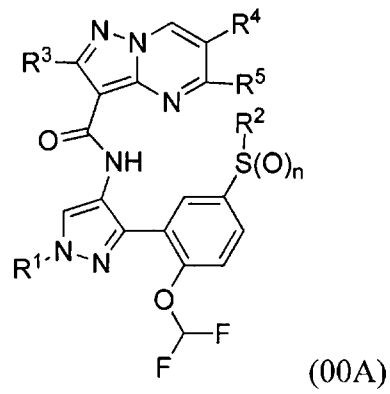
當前仍保留作為傑納斯激酶之抑制劑的其他化合物。舉例而言, 需要擁有適用效能作為一或多種傑納斯激酶(例如JAK1)之抑制劑以及必需達成適用治療效益之其他藥理學特性的化合物。舉例而言, 需要大體而言展現對一種傑納斯激酶之選擇性超過其他激酶(例如對JAK1之選擇性超過其他激酶, 諸如富含白胺酸重複激酶2 (LRRK2))的強效化合物。亦需要展現對一種傑納斯激酶之選擇性超過其他傑納斯激酶(例如對JAK1之選擇性超過其他傑納斯激酶)的強效化合物。展現對JAK1之選擇性的激酶可在對抑制JAK1起反應之病況中提供治療效益而伴隨較少副效應。另外當前需要擁有其他調配及藉由吸入投與所必需之特性(例如熔點、pK、溶解度等)的強效JAK1抑制劑。此類化合物將特別適用於治療諸如哮喘之病況。

在此項技術中需要額外或替代性治療由JAK激酶, 諸如上文所述彼等激酶介導之病況。

【發明內容】

本發明提供抑制JAK1激酶之吡啶并嘧啶。

因此，一個實施例提供式(00A)之化合物：



或其鹽，其中：

R^1 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $-(C_0$ - C_3 烷基)CN、 $-(C_0$ - C_3 烷基)OR^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)R^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)SR^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)NR^aR^b、 $-(C_0$ - C_3 烷基)OCF₃、 $-(C_0$ - C_3 烷基)CF₃、 $-(C_0$ - C_3 烷基)NO₂、 $-(C_0$ - C_3 烷基)C(O)R^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)C(O)OR^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)C(O)NR^aR^b、 $-(C_0$ - C_3 烷基)NR^aC(O)R^b、 $-(C_0$ - C_3 烷基)S(O)₁₋₂R^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)NR^aS(O)₁₋₂R^b、 $-(C_0$ - C_3 烷基)S(O)₁₋₂NR^aR^b、 $-(C_0$ - C_3 烷基)(5-6 員雜芳基)或 $-(C_0$ - C_3 烷基)苯基，其中 R^1 視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、 C_1 - C_3 烷基、側氧基、 $-CF_3$ 、 $-(C_0$ - C_3 烷基)OR^c 及 $-(C_0$ - C_3 烷基)NR^cR^d；

R^a 獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員雜芳基、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-S(O)_{1-2}R^c$ 、 $-NR^cS(O)_{1-2}R^d$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$ ，其中 R^a 之任何 C_3 - C_6 環烷基、3-10 員雜環基及 5-6 員雜芳基視情況經一或多個基團 R^e 取代；

R^b 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基，其中該烷基視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代；或

R^c 及 R^d 獨立地選自由以下組成之群：氫、3-6 員雜環基、 C_3 - C_6 環烷

基及C₁-C₃烷基，其中R^c及R^d之任何3-6員雜環基、C₃-C₆環烷基及C₁-C₃烷基視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代；或R^c及R^d與其所附接之原子結合在一起以形成3-6員雜環基，其視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、-CF₃及C₁-C₃烷基；

各R^e獨立地選自由以下組成之群：側氧基、OR^f、NR^fR^g、鹵素、3-10員雜環基、C₃-C₆環烷基及C₁-C₆烷基，其中R^e之任何C₃-C₆環烷基及C₁-C₆烷基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：OR^f、NR^fR^g、鹵素、3-10員雜環基、側氧基及氰基，且其中R^e之任何3-10員雜環基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、氰基、-CF₃、NR^hR^k、3-6員雜環基及視情況經獨立地選自由鹵素、側氧基、OR^f及NR^hR^k組成之群的一或多個基團取代之C₁-C₃烷基；

R^f及R^g各自獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁-C₆烷基、3-6員雜環基及C₃-C₆環烷基，其中R^f及R^g之任何C₁-C₆烷基、3-6員雜環基及C₃-C₆環烷基視情況經一或多個R^m取代；

各R^m獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、側氧基、C₃-C₆環烷基、3-6員雜環基、羥基及NR^hR^k，其中R^m之任何C₃-C₆環烷基及3-6員雜環基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、氰基及C₁-C₃烷基；

R^h及R^k各自獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經獨立地選自由鹵素、氰基、3-6員雜環基及側氧基組成之群的一或多個基團取代之C₁-C₆烷基；或R^h及R^k與其所附接之原子結合在一起以形成視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代之3-6雜環基：鹵素、氰基、側

氧基、 $-\text{CF}_3$ 及視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；

R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、3-6員雜環基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $(3\text{-}6\text{員雜環基})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})(3\text{-}6\text{員雜環基})$ ，其中 R^2 視情況經一或多個鹵基取代；

n 為0、1或2；

R^3 為H或 NH_2 ；

R^4 為H或 CH_3 ；且

R^5 為H或 NH_2 。

亦提供一種醫藥組合物，其包含式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

亦提供式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在療法中，諸如在治療發炎疾病(例如哮喘)中之用途。亦提供式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備供治療發炎疾病用之藥物的用途。亦提供一種預防、治療或減輕患者中對抑制傑納斯激酶活性起反應的疾病或病況嚴重性的方法，其包含向患者投與治療有效量之式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

某些式(00A)之化合物擁有作為一或多種傑納斯激酶(例如JAK1)之抑制劑的有利效能。某些化合物亦a)對一種傑納斯激酶具有超過其他激酶的選擇性，b)對JAK1具有超過其他傑納斯激酶的選擇性，及/或c)擁有對調配及藉由吸入投與所必需的其他特性(例如熔點、 pK 、溶解度等)。某些式(00A)之化合物可特別適用於治療諸如哮喘之病況。

【圖式簡單說明】

當與附圖結合時，如同參照以下實施方式將變得較好理解，前述態樣及諸多伴隨優點將變得更加易於理解，其中：

圖1說明某些本發明化合物(右側點)及基團-S(O)_n-R²經CL替換之對應化合物(左側點)的配對分析。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2015年11月23號申請之國際申請案第PCT/CN2015/095310號及2015年11月24號申請之國際申請案第PCT/CN2015/095423號之權益，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

定義

「鹵素」或「鹵基」係指F、Cl、Br或I。另外，術語諸如「鹵基烷基」意謂包括單鹵烷基及多鹵烷基。

術語「烷基」係指飽和直鏈或分支鏈單價烴基，其中烷基可視情況經取代。在一實例中，烷基為一至十八個碳原子(C₁-C₁₈)。在其他實例中，烷基為C₀-C₆、C₀-C₅、C₀-C₃、C₁-C₁₂、C₁-C₁₀、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄或C₁-C₃。C₀烷基係指鍵。烷基之實例包括甲基(Me、-CH₃)、乙基(Et、-CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr、異丙基、-CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、異丁基、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu、第二丁基、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、第三丁基、-C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁

基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、1-庚基及1-辛基。在一些實施例中，用於「視情況經取代之烷基」的取代基包括以下一至四個例子：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NO₂、N₃、C(O)CH₃、COOH、CO₂CH₃、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、SO、SO₂、苯基、哌啶基、哌嗪基及嘧啶基，其中烷基、苯基及其雜環部分可視情況經諸如選自此相同清單的取代基之一至四個例子取代。

術語「烯基」係指具有至少一個不飽和位點，亦即碳碳雙鍵之直鏈或分支鏈單價烴基，其中烯基可視情況經取代，且包括具有「順式」及「反式」定向，或替代地「E」及「Z」定向之基團。在一個實例中，烯基為二至十八個碳原子(C₂-C₁₈)。在其他實例中，烯基為C₂-C₁₂、C₂-C₁₀、C₂-C₈、C₂-C₆或C₂-C₃。實例包括(但不限於)乙烯基(ethenyl)或乙烯基(vinyl)(-CH=CH₂)、丙-1-烯基(-CH=CHCH₃)、丙-2-烯基(-CH₂CH=CH₂)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己

-4-烯基及六-1,3-二烯基。在一些實施例中，用於「視情況經取代之烯基」的取代基包括以下一至四個例子：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NO₂、N₃、C(O)CH₃、COOH、CO₂CH₃、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、SO、SO₂、苯基、哌啶基、哌嗪基及嘧啶基，其中烷基、苯基及其雜環部分可視情況經諸如選自此相同清單的取代基之一至四個例子取代。

術語「炔基」係指具有至少一個不飽和位點，亦即碳-碳、三鍵之直鏈或分支鏈單價烴基，其中炔基可視情況經取代。在一個實例中，炔基為二至十八個碳原子(C₂-C₁₈)。在其他實例中，炔基為C₂-C₁₂、C₂-C₁₀、C₂-C₈、C₂-C₆或C₂-C₃。實例包括(但不限於)乙炔基(-C≡CH)、丙-1-炔基(-C≡CCH₃)、丙-2-炔基(2-丙炔基、-CH₂C≡CH)、丁-1-炔基、丁-2-炔基及丁-3-炔基。在一些實施例中，用於「視情況經取代之炔基」的取代基包括以下一至四個例子：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NO₂、N₃、C(O)CH₃、COOH、CO₂CH₃、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、SO、SO₂、苯基、哌啶基、哌嗪基及嘧啶基，其中烷基、苯基及其雜環部分可視情況經諸如選自此相同清單的取代基之一至四個例子取代。

「伸烷基」係指具有藉由自母體烷烴之同一或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生之兩個單價基團中心的飽和分支鏈或直鏈烴基。在一實例中，二價伸烷基為一至十八個碳原子(C₁-C₁₈)。在其他實例中，二價伸烷基為C₀-C₆、C₀-C₅、C₀-C₃、C₁-C₁₂、C₁-C₁₀、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-

C_5 、 C_1-C_4 或 C_1-C_3 。基團 C_0 伸烷基係指鍵。例示性伸烷基包括亞甲基($-CH_2-$)、1,1-乙基($-CH(CH_3)-$)、(1,2-乙基($-CH_2CH_2-$)、1,1-丙基($-CH(CH_2CH_3)-$)、2,2-丙基($-C(CH_3)_2-$)、1,2-丙基($-CH(CH_3)CH_2-$)、1,3-丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,1-二甲基乙-1,2-基($-C(CH_3)_2CH_2-$)、1,4-丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)及其類似物。

術語「雜烷基」係指直鏈或分支鏈單價烴基，其由規定數目之碳原子，或若未規定則至多18個碳原子及選自由O、N、Si及S組成之群的一至五個雜原子組成，且其中氮及硫原子可視情況經氧化，且氮雜原子可視情況經四級銨化。在一些實施例中，雜原子係選自O、N及S，其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子可置放於雜烷基之任何內部位置處，包括烷基附接至分子之其餘部分(例如 $-O-CH_2-CH_3$)的位置。實例包括 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 及 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 。至多兩個雜原子可為相連的，諸如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。雜烷基可視情況經取代。在一些實施例中，用於「視情況經取代之雜烷基」的取代基包括以下一至四個例子：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 N_3 、 $C(O)CH_3$ 、COOH、 CO_2CH_3 、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、SO、 SO_2 、苯基、哌啶基、哌嗪基及嘧啶基，其中烷基、苯基及其雜環部分可視情況經諸如選自此相同清單的取代基之一至四個例子取代。

「胺基」意謂一級(亦即 $-NH_2$)、二級(亦即 $-NRH$)、三級(亦即 $-NRR$)

及四級(亦即-N(+))RRR)胺，其視情況經取代，其中各R為相同或不同的，且選自烷基、環烷基、芳基及雜環基，其中烷基、環烷基、芳基及雜環基如本文所定義。特定的二級及三級胺為烷基胺、二烷基胺、芳基胺、二芳基胺、芳烷基胺及二芳烷基胺，其中烷基及芳基部分可視情況經取代。特定的二級及三級胺為甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、苯胺、苯甲胺、二甲胺、二乙胺、二丙胺及二異丙胺。在一些實施例中，四級胺之R基團各自獨立地為視情況經取代之烷基。

「芳基」係指無論是否稠合至一或多個基團之碳環芳族基，其具有指定碳原子數，或若未指定數目，則具有至多14個碳原子。一個實例包括具有6-14個碳原子之芳基。另一實例包括具有6-10個碳原子之芳基。芳基之實例包括苯基、萘基、聯苯、菲基、稠四苯基、1,2,3,4-四氫萘基、1H-茚基、2,3-二氫-1H-茚基及其類似物(參看例如Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A.編)第13版表7-2 [1985])。特定芳基為苯基。經取代之苯基或經取代之芳基意謂經以下取代之苯基或芳基：一個、兩個、三個、四個或五個取代基，例如1至2個、1至3個或1至4個取代基，諸如選自在本文中指定之基團(參看「視情況經取代之」定義)，諸如F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NO₂、N₃、C(O)CH₃、COOH、CO₂CH₃、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、SO、SO₂、苯基、吡啶基、吡嗪基及嘧啶基，其中烷基、苯基及其雜環部分可視情況經諸如選自此相同清單的取代基之一至四個例子取代。術語「經取代之苯基」之實例包括單或二(鹵基)苯基，諸如2-氯苯基、2-溴苯基、4-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二氯苯

基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3,4-二溴苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基及其類似物；單或二(羥基)苯基，諸如4-羥苯基、3-羥苯基、2,4-二羥基苯基、其受保護之羥基衍生物及其類似物；硝基苯基，諸如3-或4-硝基苯基；氰基苯基，例如4-氰基苯基；單或二(烷基)苯基，諸如4-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2-甲基苯基、4-(異丙基)苯基、4-乙基苯基、3-(正丙基)苯基及其類似物；單或二(烷氧基)苯基，例如3,4-二甲氧基苯基、3-甲氧基-4-苄基氧基苯基、3-乙氧基苯基、4-(異丙氧基)苯基、4-(第三丁氧基)苯基、3-乙氧基-4-甲氧基苯基及其類似物；3-或4-三氟甲基苯基；單或二羧基苯基或(受保護之羧基)苯基，諸如4-羧基苯基；單或二(羥基甲基)苯基或(受保護之羥基甲基)苯基，諸如3-(受保護之羥基甲基)苯基或3,4-二(羥基甲基)苯基；單或二(胺基甲基)苯基或(受保護之胺基甲基)苯基，諸如2-(胺基甲基)苯基或2,4-(受保護之胺基甲基)苯基；或單或二(N-(甲磺醯胺基))苯基，諸如3-(N-(甲磺醯胺基))苯基。另外，術語「經取代之苯基」代表取代基不同的經二取代之苯基，例如3-甲基-4-羥基苯基、3-氯-4-羥基苯基、2-甲氧基-4-溴苯基、4-乙基-2-羥基苯基、3-羥基-4-硝基苯基、2-羥基-4-氯苯基、2-氯-5-二氟甲氧基及其類似物；以及取代基不同的經三取代之苯基，例如3-甲氧基-4-苄基甲氧基-6-甲基磺醯基胺基、3-甲氧基-4-苄基甲氧基-6-苄基磺醯基胺基；及取代基不同的經四取代之苯基，諸如3-甲氧基-4-苄基甲氧基-5-甲基-6-苄基磺醯基胺基。在一些實施例中，芳基(諸如苯基)之取代基包括磺醯胺。舉例而言，芳基(例如苯基)取代基可為 $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$ ，其中R'及R''各自獨立地係指包括(例如)以下之基團：氫；未經取代之 C_1-C_6 烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、側氧基

或NR'R''取代之C₁-C₆烷基；未經取代之C₁-C₆雜烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之C₁-C₆雜烷基；未經取代之C₆-C₁₀芳基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基或NR'R''取代之C₆-C₁₀芳基；未經取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；及經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；或R'及R''可與氮原子組合以形成3員、4員、5員、6員或7員環，其中環原子視情況經N、O或S取代且其中環視情況經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代。

「環烷基」係指非芳族飽和或部分不飽和烴環基團，其中環烷基可視情況獨立地經本文所描述之一或多個取代基取代。在一實例中，環烷基為3至12個碳原子(C₃-C₁₂)。在其他實例中，環烷基為C₃-C₈、C₃-C₁₀或C₅-C₁₀。在其他實例中，呈單環形式之環烷基為C₃-C₈、C₃-C₆或C₅-C₆。在另一實例中，呈雙環形式之環烷基為C₇-C₁₂。在另一實例中，呈螺系統形式之環烷基為C₅-C₁₂。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、全氘環己基(perdeuteriocyclohexyl)、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、環己二烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基及環十二烷基。具有7至12個環原子之雙環環烷基的例示性排列包括(但不限於)[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]環系統。例示性橋連雙環環烷基包括

(但不限於)雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.2]壬烷。螺環烷基之實例包括螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[2.4]庚烷、螺[2.5]辛烷及螺[4.5]癸烷。在一些實施例中，用於「視情況經取代之環烷基」之取代基包括以下之一至四個例子：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NO₂、N₃、C(O)CH₃、COOH、CO₂CH₃、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、SO、SO₂、苯基、吡啶基、吡嗪基及嘧啶基，其中烷基、芳基及其雜環部分可視情況經諸如選自此相同清單的取代基之一至四個例子取代。在一些實施例中，環烷基之取代基包括醯胺。舉例而言，環烷基取代基可為-(CH₂)₀₋₄CONR'R''，其中R'及R''各自獨立地係指包括(例如)以下之基團：氫；未經取代之C₁-C₆烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之C₁-C₆烷基；未經取代之C₁-C₆雜烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之C₁-C₆雜烷基；未經取代之C₆-C₁₀芳基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基或NR'R''取代之C₆-C₁₀芳基；未經取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；及經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；或R'及R''可與氮原子組合以形成3員、4員、5員、6員或7員環，其中環原子視情況經N、O或S取代且其中環視情況經鹵素、

OH、CN、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、側氧基或NR'R''取代。

除非另有指示，否則術語「本發明之化合物(compound(s) of the invention/compound(s) of the present invention)」及其類似術語包括式(00A)、(00B)、(00C)、(00D)、(00E)、(00F)及(00G)之化合物以及本文中實例之化合物，包括其立體異構體(包括滯轉異構體)、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物、同位素、鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)及前藥。在一些實施例中，溶劑合物、代謝物、同位素或前藥或其任何組合排除在外。

「胍」或「胍基」意謂基團-NH-C(NH)-NHR，其中R為氫、烷基、環烷基、芳基或雜環基，其中烷基、環烷基、芳基及雜環基如本文所定義。特定的胍為基團-NH-C(NH)-NH₂。

「雜環基(Heterocyclic group)」、「雜環(heterocyclic)」、「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環(heterocyclo)」可互換地使用且係指任何具有3至20個環原子(例如3-10個環原子)之單環、二環、三環或螺環飽和或不飽和芳族(雜芳基)或非芳族(例如雜環烷基)環系統，其中環原子為碳，且環或環系統中至少一個原子為選自氮、硫或氧之雜原子。若環系統之任何環原子為雜原子，則彼系統為雜環，與環系統與分子其餘部分之附接點無關。在一個實例中，雜環基包括3-11個環原子(「成員」)且包括單環、雙環、三環及螺環系統，其中環原子為碳，其中環或環系統中之至少一個原子為選自氮、硫或氧之雜原子。在一個實例中，雜環基包括1至4個雜原子。在一個實例中，雜環基包括1至3個雜原子。在另一實例中，雜環基包括具有選自氮、硫或氧之1至2個、1至3個

或1至4個雜原子的3至7員單環。在另一實例中，雜環基包括具有選自氮、硫或氧之1至2個、1至3個或1至4個雜原子的4至6員單環。在另一實例中，雜環基包括3員單環。在另一實例中，雜環基包括4員單環。在另一實例中，雜環基包括5-6員單環，例如5-6員雜芳基。在另一實例中，雜環基包括3-11員雜環烷基，諸如4-11員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基包括至少一個氮。在一個實例中，雜環基包括0至3個雙鍵。任何氮或硫雜原子可視情況經氧化(例如NO、SO、SO₂)，且任何氮雜原子可視情況經四級銨化(例如[NR_4]⁺Cl⁻、[NR_4]⁺OH⁻)。例示性雜環為環氧乙烷基、氮雜環丙烷基、硫雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、1,2-二硫雜環丁烷基、1,3-二硫雜環丁烷基、吡咯啉基、二氫-1H-吡咯基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、咪唑啉基、哌啉基、哌嗪基、異喹啉基、四氫異喹啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、六氫硫代哌喃基、六氫嘧啶基、氧氮雜環己烷基、噻嗪烷基、硫氧雜環己烷基、高哌嗪基、高哌啉基、氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚基、硫雜環庚基、噁氮呼基、氧氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、1,4-二氮雜環庚烷基、二氮雜卓基、噻環氮己三烯基、噻氮環庚烷基、四氫硫代哌喃基、噁唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、1,1-二側氧基異噻唑啉基、噁唑啉酮基、咪唑啉酮基、4,5,6,7-四氫[2H]吡啶基、四氫苯并咪唑基、4,5,6,7-四氫苯并[d]咪唑基、1,6-二氫咪唑[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶基、噻嗪基、噁嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氫嘧啶基、四氫嘧啶基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡啶基、噻哌喃基、2H-哌喃基、4H-哌喃

基、二氧雜環己烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫噻基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪酮基、哌嗪二酮基、吡唑啉基咪唑啉基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3,6-二氮雙環[3.1.1]庚烷基、6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基、氮雜雙環[2.2.2]己烷基、2-氮雜雙環[3.2.1]辛基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛基、8-氮雜雙環[2.2.2]辛基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷、氮雜螺[3.5]壬基、氮雜螺[2.5]辛基、氮雜螺[4.5]癸基、1-氮雜螺[4.5]癸-2-酮基、氮雜螺[5.5]十一烷基、四氫吡啶基、八氫吡啶基、四氫異吡啶基、四氫吡啶基、1,1-二側氧基六氫硫代哌喃基。含有硫或氧原子及1至3個氮原子之5員雜環之實例為噻唑基，包括噻唑-2-基及N-氧化噻唑-2-基；噻二唑基，包括1,3,4-噻二唑-5-基及1,2,4-噻二唑-5-基；噁唑基，例如噁唑-2-基；以及噁二唑基，諸如1,3,4-噁二唑-5-基及1,2,4-噁二唑-5-基。實例含有2至4個氮原子之5員環雜環包括咪唑基，諸如咪唑-2-基；三唑基，諸如1,3,4-三唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基；及四唑基，諸如1H-四唑-5-基。例示性苯并稠合之5員雜環為苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基及苯并咪唑-2-基。例示性6員雜環含有1至3個氮原子及視情況硫或氧原子，例如吡啶基，諸如吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；嘧啶基，諸如嘧啶-2-基及嘧啶-4-基；三嗪基，諸如1,3,4-三嗪-2-基及1,3,5-三嗪-4-基；噻嗪基，尤其噻嗪-3-基；及吡嗪基。N-氧化吡啶及N-氧化噻嗪及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、噻嗪基及1,3,4-三嗪-2-基為其他例示性雜環基團。雜環可視情況經取代。舉例而言，用於「視情況經取代之雜環」的取代基包括以下之一至四個例子：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NO₂、

N_3 、 $C(O)CH_3$ 、 $COOH$ 、 CO_2CH_3 、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、 SO 、 SO_2 、苯基、哌啶基、哌嗪基及嘧啶基，其中烷基、芳基及其雜環部分可視情況經諸如選自此相同清單的取代基之一至四個例子取代。在一些實施例中，雜環基(諸如雜芳基或雜環烷基)之取代基包含醯胺。舉例而言，雜環(例如雜芳基或雜環烷基)取代基可為 $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 各自獨立地係指包括(例如)以下之基團：氫；未經取代之 C_1-C_6 烷基；經鹵素、 OH 、 CN 、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、側氧基或 $NR'R''$ 取代之 C_1-C_6 烷基；未經取代之 C_1-C_6 雜烷基；經鹵素、 OH 、 CN 、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、側氧基或 $NR'R''$ 取代之 C_1-C_6 雜烷基；未經取代之 C_6-C_{10} 芳基；經鹵素、 OH 、 CN 、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基或 $NR'R''$ 取代之 C_6-C_{10} 芳基；未經取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自 O 、 N 及 S 之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自 O 、 N 及 S 之雜原子的4-11員雜環烷基)；及經鹵素、 OH 、 CN 、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、側氧基或 $NR'R''$ 取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自 O 、 N 及 S 之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自 O 、 N 及 S 之雜原子的4-11員雜環烷基)；或 R' 及 R'' 可與氮原子組合以形成3員、4員、5員、6員或7員環，其中環原子視情況經 N 、 O 或 S 取代，且其中環視情況經鹵素、 OH 、 CN 、未經取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代之 C_1-C_6 烷氧基、側氧基或 $NR'R''$ 取代。

「雜芳基」係指任何單環、二環或三環環系統，其中至少一個環為含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員芳環，且在例示性實施例

中，至少一個雜原子為氮。參見例如 Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A. 編) 第13版表7-2 [1985]。包括於定義中的為以上雜芳基環中之任一者稠合至芳環之任何雙環基團，其中芳環或雜芳基環接合至分子之其餘部分。在一個實施例中，雜芳基包括一或多個環原子為氮、硫或氧之 5-6 員單環芳族基團。例示性雜芳基包括噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑並[1,5-b]噻嗪基、咪唑[1,2-a]嘧啶基及嘌呤基，以及苯并稠合之衍生物，例如苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基及吲哚基。雜芳基可視情況經取代。在一些實施例中，用於「視情況經取代之雜芳基」的取代基包括以下之一至四個例子：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NO₂、N₃、C(O)CH₃、COOH、CO₂CH₃、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯基胺基、甲磺醯基胺基、SO、SO₂、苯基、哌啶基、哌嗪基及嘧啶基，其中烷基、苯基及其雜環部分可視情況經諸如選自此相同清單的取代基之一至四個例子取代。在一些實施例中，雜芳基之取代基包含醯胺。舉例而言，雜芳基取代基可為-(CH₂)₀₋₄CONR'R''，其中R'及R''各自獨立地係指包括(例如)以下之基團：氫；未經取代之C₁-C₆烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之C₁-C₆烷基；未經取代之C₁-C₆雜烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之C₁-C₆雜烷基；未經取代之C₆-C₁₀芳基；經鹵素、OH、CN、未經取代之

C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基或NR'R''取代之C₆-C₁₀芳基；未經取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；及經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；或R'及R''可與氮原子組合以形成3員、4員、5員、6員或7員環，其中環原子視情況經N、O或S取代，且其中環視情況經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代。

在特定實施例中，雜環基在雜環基之碳原子處附接。藉助於實例，碳鍵結之雜環基包括在吡啶環之位置2、3、4、5或6處；噻吩環之位置3、4、5或6處；嘧啶環之位置2、4、5或6處；吡嗪環之位置2、3、5或6處；呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯環之位置2、3、4或5處；噁唑、咪唑或噻唑環之位置2、4或5處；異噁唑、吡唑或異噻唑環之位置3、4或5處；氮丙啶環之位置2或3處；氮雜環丁烷環之位置2、3或4處；喹啉環之位置2、3、4、5、6、7或8處；或異喹啉環之位置1、3、4、5、6、7或8處的鍵結排列。

在某些實施例中，雜環基經N附接。藉助於實例，氮鍵結之雜環基或雜芳基包括在氮丙啶、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啉、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啉、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、吡啶啉、1H-吡啶之位置1處；異吡啶或異吡啶啉之位置2處；嗎啉之位置4處；及呋喃或β-呋喃之位置9處的鍵結排列。

術語「烷氧基」係指由式-OR其中R為如本文所定義烷基表示之直鏈或分支鏈單價基團。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、單氟甲氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基以及環丙氧基。

「醯基」意謂含有由式-C(O)-R其中R為氫、烷基、環烷基、芳基或雜環基表示之取代基的羰基，其中烷基、環烷基、芳基及雜環基如本文所定義。醯基包括烷醯基(例如乙醯基)、芳醯基(例如苯甲醯基)及雜芳醯基(例如吡啶醯基)。

除非另外指定，否則「視情況經取代之」意謂基團可未經取代或經一或多個(例如0、1、2、3、4或5或更多個或其中可導出之任何範圍)所列舉之取代基取代，對於彼基團，其中該等取代基可相同或不同。在一實施例中，視情況經取代之基團具有1個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有2個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有3個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有4個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有5個取代基。

用於單獨或作為另一取代基(例如烷氧基)之部分的烷基以及亦各自單獨或作為另一取代基之部分的伸烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜環烷基及環烷基的視情況選用之取代基可為多種基團，諸如本文所描述之彼等基團，以及選自由以下組成之群的基團：鹵素；側氧基；CN；NO；N₃；-OR'；全氟-C₁-C₄烷氧基；未經取代之C₃-C₇環烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之C₃-C₇環烷基；未經取代之C₆-C₁₀芳基(例如苯基)；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基或NR'R''取代之C₆-C₁₀芳基；未經取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的

5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；-NR'R''；-SR'；-SiR'R''R'''；-OC(O)R'；-C(O)R'；-CO₂R'；-CONR'R''；-OC(O)NR'R''；-NR''C(O)R'；-NR'''C(O)NR'R''；-NR''C(O)₂R'；-S(O)₂R'；-S(O)₂NR'R''；-NR'S(O)₂R''；-NR'''S(O)₂NR'R''；脒基；胍基；-(CH₂)₁₋₄-OR'；-(CH₂)₁₋₄-NR'R''；-(CH₂)₁₋₄-SR'；-(CH₂)₁₋₄-SiR'R''R'''；-(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'；-(CH₂)₁₋₄-C(O)R'；-(CH₂)₁₋₄-CO₂R'；及-(CH₂)₁₋₄-CONR'R''或其組合，其數目範圍介於零至(2m'+1)，其中m'為此類基團中之碳原子總數。R'、R''及R'''各自獨立地係指包括(例如)以下之基團：氫；未經取代之C₁-C₆烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之C₁-C₆烷基；未經取代之C₁-C₆雜烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之C₁-C₆雜烷基；未經取代之C₆-C₁₀芳基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基或NR'R''取代之C₆-C₁₀芳基；未經取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；及經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)。當R'及R''附接至同一氮原子時，其可與氮原子組合以形成3員、4員、5員、

6員或7員環，其中環原子視情況經N、O或S取代，且其中環視情況經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代。舉例而言，-NR'R''意謂包括1-吡咯啶基及4-嗎啉基。

類似地，用於芳基及雜芳基的視情況選用之取代基為不同的。在一些實施例中，用於芳基及雜芳基之取代基係選自由以下組成之群：鹵素；CN；NO；N₃；-OR'；全氟C₁-C₄烷氧基；未經取代之C₃-C₇環烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之C₃-C₇環烷基；未經取代之C₆-C₁₀芳基(例如苯基)；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基或NR'R''取代之C₆-C₁₀芳基；未經取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；-NR'R''；-SR'；-SiR'R''R'''；-OC(O)R'；-C(O)R'；-CO₂R'；-CONR'R''；-OC(O)NR'R''；-NR''C(O)R'；-NR'''C(O)NR'R''；-NR''C(O)₂R'；-S(O)₂R'；-S(O)₂NR'R''；-NR'S(O)₂R''；-NR'''S(O)₂NR'R''；脒基；胍基；-(CH₂)₁₋₄-OR'；-(CH₂)₁₋₄-NR'R''；-(CH₂)₁₋₄-SR'；-(CH₂)₁₋₄-SiR'R''R'''；-(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'；-(CH₂)₁₋₄-C(O)R'；-(CH₂)₁₋₄-CO₂R'；及-(CH₂)₁₋₄CONR'R''或其組合，其數目範圍介於零至(2m'+1)，其中m'為此類基團中之碳原子總數。R'、R''及R'''各自獨立地係指包括(例如)以下之基團：氫；未經取代之C₁-C₆烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或

NR'R''取代之C₁-C₆烷基；未經取代之C₁-C₆雜烷基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之C₁-C₆雜烷基；未經取代之C₆-C₁₀芳基；經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基或NR'R''取代之C₆-C₁₀芳基；未經取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)；及經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代之3-11員雜環基(例如含有1至4個選自O、N及S之雜原子的5-6員雜芳基或含有1至4個選自O、N及S之雜原子的4-11員雜環烷基)。當R'及R''附接至同一氮原子時，其可與氮原子組合以形成3員、4員、5員、6員或7員環，其中環原子視情況經N、O或S取代，且其中環視情況經鹵素、OH、CN、未經取代之C₁-C₆烷基、未經取代之C₁-C₆烷氧基、側氧基或NR'R''取代。舉例而言，-NR'R''意謂包括1-吡咯啶基及4-嗎啉基。

術語「側氧基」係指=O或(=O)₂。

如本文所用，與化學結構中之鍵相交的波浪線「」指示化學結構中波浪鍵連接至分子之其餘部分或連接至分子片段之其餘部分的原子之附接點。在一些實施例中，與星號一起之箭頭以指示附接點的波浪線方式使用。

在某些實施例中，二價基團一般在無特異性鍵結組態情況下描述。除非另外規定，否則應理解一般描述意謂包括兩種鍵結組態。舉例而言，除非另外規定，否則在基團R¹-R²-R³中，若基團R²描述為-CH₂C(O)-，則應理解此基團可作為R¹-CH₂C(O)-R³及作為R¹-C(O)CH₂-R³鍵結。

片語「醫藥上可接受」係指當按需要向動物，諸如人類投與時不產

生不利、過敏性或其他不良反應的分子實體及組合物。

本發明化合物可呈鹽，諸如醫藥學上可接受之鹽形式。「醫藥學上可接受之鹽」包括酸及鹼加成鹽。「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保持游離鹼之生物有效性及特性且不為生物學上或以其他方式所不希望的彼等鹽，其由以下形成：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸及其類似物；及有機酸，可選自脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類別之有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、恩波酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、水楊酸及其類似物。

「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」包括衍生自以下之彼等鹼加成鹽：無機鹼，諸如鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽及其類似物。特定的鹼加成鹽為銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒鹼之鹽包括以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、緩血酸胺、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶及聚胺樹脂以及其類似物。特定的有機無毒鹼包括異丙胺、二乙胺、乙醇胺、緩血酸胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

在一些實施例中，鹽係選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、三氟乙酸鹽、硫酸

鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、丙酮酸鹽、丁二酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、苯磺酸鹽、乙磺酸鹽、丙二酸鹽、羥萘甲酸鹽、抗壞血酸鹽、油酸鹽、菸鹼酸鹽、糖精鹽、己二酸鹽、甲酸鹽、羥乙酸鹽、棕櫚酸鹽、L-乳酸鹽、D-乳酸鹽、天冬氨酸鹽、蘋果酸鹽、L-酒石酸鹽、D-酒石酸鹽、硬脂酸鹽、糠酸鹽(例如2-糠酸鹽或3-糠酸鹽)、萘二磺酸鹽(萘-1,5-二磺酸鹽或萘-1-(磺酸)-5-磺酸鹽)、乙二磺酸鹽(乙烷-1,2-二磺酸鹽或乙烷-1-(磺酸)-2-磺酸鹽)、羥乙磺酸鹽(2-羥乙基磺酸鹽)、2-均三甲苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、2,5-二氯苯磺酸鹽、D-杏仁酸鹽、L-杏仁酸鹽、肉桂酸鹽、苯甲酸鹽、己二酸鹽、乙磺酸鹽、丙二酸鹽、均三甲苯酸鹽(2-均三甲苯磺酸鹽)、萘磺酸鹽(2-萘磺酸鹽)、樟腦磺酸鹽(樟腦-10-磺酸鹽，例如(1S)-(+)-10-樟腦磺酸鹽)、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、馬尿酸鹽(2-(苯甲醯胺基)醋酸鹽)、乳清酸鹽、二甲苯酸鹽(對二甲苯-2-磺酸鹽)及雙羥萘酸(2,2'-二羥基-1,1'-二萘甲烷-3,3'-二甲酸鹽)。

「無菌」調配物為無菌的或不含活微生物及其孢子。

「立體異構體」係指具有相同化學構成，但關於空間中原子或基團之排列不同的化合物。立體異構體包括非對映異構體、對映異構體、構象異構體及其類似物。

「對掌性」係指具有鏡像體之非重疊性的分子，而術語「非對掌性」係指在其鏡像體上可重疊之分子。

「非對映異構體」係指具有兩個或兩個以上對掌性中心且其分子並不互為鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性及生物活性。可在諸如電泳及層析(諸如HPLC)之高解析

度分析程序下分離非對映異構體之混合物。

「對映異構體」係指互為不可重疊鏡像的化合物之兩個立體異構體。

本文所用之立體化學定義及約定一般遵循S. P. Parker編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York ; 以及 Eliel, E. 及 Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。許多有機化合物以光學活性形式存在, 亦即其能夠使平面偏振光之平面旋轉。在描述光學活性化合物時, 使用前綴**D**及**L**或**R**及**S**表示分子圍繞其對掌性中心之絕對組態。前綴**d**及**l**或**(+)**及**(-)**用於指明化合物引起平面偏振光旋轉之跡象, 其中**(-)**或**l**意謂化合物為左旋的。具有**(+)**或**d**前綴之化合物為右旋的。對於既定化學結構, 此等立體異構體相同, 但其互為鏡像。特定立體異構體亦可稱為對映異構體, 且此類異構體之混合物通常稱為對映異構混合物。對映異構體之**50:50**混合物稱為外消旋混合物或外消旋體, 其可在化學反應或製程中尚未具有立體選擇或立體特異性時出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋體」係指兩種對映異構物質之等莫耳混合物, 其缺乏光學活性。

術語「互變異構體」或「互變異構體形式」係指經由較低能量障壁可互相轉化之具有不同能量的結構異構體。舉例而言, 質子互變異構體(亦稱為質子轉移互變異構體)包括經由質子遷移之相互轉化, 諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。原子價互變異構體包括藉由一些鍵結電子之重組相互轉化。

某些本發明之化合物可以未溶劑化形式以及溶劑化形式, 包括水合

形式存在。「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與本發明化合物之締合物或複合物。形成溶劑合物之溶劑實例包括水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。某些本發明化合物可以多種結晶形式或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式均欲在本發明之範疇內。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。

「代謝物」係指經由指定化合物或其鹽在體內代謝產生之產物。此類產物可例如由所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺化、酯化、去酯化、酶促裂解及其類似反應產生。

代謝物產物通常藉由以下方法鑑別：製備本發明化合物之放射性標記(例如 ^{14}C 或 ^3H)同位素，以可偵測劑量(例如大於約0.5 mg/kg)向動物(諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴)或向人類投與其，允許足夠時間進行代謝(通常約30秒至30個小時)且自尿液、血液或其他生物樣品分離其轉化產物。此等產物因為其經標記而容易分離(其他藉由使用能夠結合代謝物中存活之抗原決定基的抗體進行分離)。代謝物結構以習知方式測定，例如藉由MS、LC/MS或NMR分析測定。一般而言，代謝物之分析以與熟習此項技術者熟知之習知藥物代謝研究相同的方式進行。代謝物產物只要未另外存在於活體內，則適用於本發明化合物之治療劑量的診斷分析。

如本文所用之「胺基保護基」係指當反應在化合物上之其他官能基上進行時，通常用於阻斷或保護胺基的基團之衍生物。此類保護基之實例包括胺基甲酸酯、醯胺、烷基及芳基及亞胺以及可移除以再生所需胺基的諸多N-雜原子衍生物。特定胺基保護基為Pmb (對-甲氧基苄基)、Boc (第三丁氧基羰基)、Fmoc (9-芴基甲氧基羰基)及Cbz (苯甲氧羰基)。此等基團之其他實例發現於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protecting Groups

in Organic Synthesis」,第3版, John Wiley & Sons, Inc., 1999中。術語「受保護之胺基」係指經以上胺基保護基中之一者取代的胺基。

如本文所用之「羧基保護基」係指對在分子之其他位置處連續反應之條件為穩定的彼等基團，其可在不妨礙分子之其餘部分的情況下在合適點處移除，得到未受保護之羧基。羧基保護基之實例包括酯基團及雜環基。當反應在化合物上之其他官能基上進行時，羧酸基團之酯衍生物可用於阻斷或保護羧酸基團。此類酯基團之實例包括經取代之芳基烷基，其包括經取代之苄基，諸如4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、五甲基苄基、3,4-亞甲基二氧基苄基、二苯甲基、4,4'-二甲氧基二苯甲基、2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基；烷基或經取代之烷基酯，諸如甲基、乙基、第三丁基烯丙基或第三戊基、三苯甲基(triphenylmethyl)(三苯甲基(trityl))、4-甲氧基三苯甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、4,4',4''-三甲氧基三苯甲基、2-苯基丙-2-基；硫酯，諸如第三丁基硫酯；矽烷基酯，諸如三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基酯、苯甲醯甲基、2,2,2-三氯乙基、 β -(三甲基矽烷基)乙基、 β -(二(正丁基)甲基矽烷基)乙基、對-甲苯磺醯基乙基、4-硝基苄基磺醯基乙基、烯丙基、苯烯丙基、1-(三甲基矽烷基甲基)丙-1-烯-3-基；及類似部分。羧基保護基之另一實例為雜環基，諸如1,3-噁唑啉基。此等基團之其他實例發現於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protecting Groups in Organic Synthesis」,第3版, John Wiley & Sons, Inc., 1999中。術語「受保護之羧基」係指經以上羧基保護基中之一者取代的羧基。

如本文所用之「羥基保護基」係指當反應在化合物上之其他官能基

上進行時，通常用於阻斷或保護羥基的羥基之衍生物。此類保護基之實例包括四氫吡喃基氧基、苯甲醯基、乙醯氧基、胺甲醯基氧基、苄基及矽烷基酯(例如TBS、TBDPS)基團。此等基團之其他實例發現於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protecting Groups in Organic Synthesis」,第3版, John Wiley & Sons, Inc., 1999中。術語「受保護之羥基」係指經以上羥基保護基中之一者取代的羥基。

「個體(subject/individual)」或「患者」為脊椎動物。在某些實施例中，脊椎動物為哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)農畜(諸如母牛)、運動動物、寵物(諸如天竺鼠、貓、狗、兔及馬)、靈長類、小鼠及大鼠。在某些實施例中，哺乳動物為人類。在包含向患者投與式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的實施例中，患者可對其有需要。

術語「傑納斯激酶」係指JAK1、JAK2、JAK3及TYK2蛋白激酶。在一些實施例中，傑納斯激酶可進一步定義為JAK1、JAK2、JAK3或TYK2中之一者。在任何實施例中，JAK1、JAK2、JAK3及TYK2中之任一者可作為傑納斯激酶特定地排除。在一些實施例中，傑納斯激酶為JAK1。在一些實施例中，傑納斯激酶為JAK1與JAK2之組合。

術語「抑制」及「減輕」或此等術語之任何變化形式包括實現所需結果之任何可量測減輕或完全抑制。舉例而言，可存在與正常相比減少約、至多約、或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多或其中可導出之任何範圍，降低活性(例如JAK1活性)。

在一些實施例中，式(00A)之化合物選擇性抑制JAK1超過JAK3及TYK2。在一些實施例中，式(00A)之化合物選擇性抑制JAK1超過JAK2、

JAK3或TYK2，或JAK2、JAK3或TYK2之任何組合。在一些實施例中，式(00A)之化合物選擇性抑制JAK1及JAK2超過JAK3及TYK2。在一些實施例中，式(00A)之化合物選擇性抑制JAK1超過JAK3。「選擇性抑制」意謂化合物為對特定傑納斯激酶(例如JAK1)活性比對另一特定傑納斯激酶(例如JAK3)活性好至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多或其中可導出之任何範圍的抑制劑，或為對特定傑納斯激酶(例如JAK1)活性比對另一特定傑納斯激酶(例如JAK3)活性好至少2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、25倍、50倍、100倍、250倍或500倍的抑制劑。

「治療有效量」意謂本發明化合物，諸如式(00A)之化合物實現以下之量：(i)治療或預防特定疾病、病況或病症，或(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病況或病症之一或多個症狀及視情況(iii)預防或延遲本文所描述之特定疾病、病況或病症之一或多個症狀發作。在一些實施例中，治療有效量為足以減少或減輕自體免疫或發炎疾病(例如哮喘)之症狀的量。在一些實施例中，治療有效量為本文所述之化學實體足以顯著降低B細胞活性或減少其數目之量。在癌症之情況下，藥物之治療有效量可減少癌細胞之數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即在一定程度上減緩且較佳阻止)癌細胞浸潤至外周器官中；抑制(亦即在一定程度上減緩且較佳阻止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；或在一定程度上減輕一或多種與癌症相關聯之症狀。對於藥物可防止現有癌細胞生長或殺滅現有癌細胞的程度，其可具有細胞生長抑制性或細胞毒性。關於癌症療法，可例如藉由評定疾病進展時間(TTP)或測定反應率(RR)來量測功效。

「治療(Treatment)(及諸如「treat」或「treating」之變化)」係指嘗試改變所治療之個體或細胞之天然病程的臨床干預，且可以防治方式進行或在臨床病理學病程期間進行。所要治療作用包括預防疾病出現或復發、緩解症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理學後果、穩定疾病狀態(亦即不惡化)、降低疾病進展速率、改善或緩和疾病病況、相較於未接受治療之預期存活而延長存活以及緩解或改良預後。在一些實施例中，本發明化合物，諸如式(00A)之化合物用於延遲疾病或病症發展，或減緩疾病或病症進展。需要治療者包括已患有該病況或病症者以及容易罹患該病況或病症者(例如經遺傳突變)或待預防該病況或病症者。

「發炎病症」係指過度或無秩序發炎反應引起過度發炎症狀、宿主組織損傷或組織功能損失之任何疾病、病症或症候群。「發炎病症」亦關於由白細胞流入或嗜中性白血球趨化性介導之病理學病態。

「發炎」係指由組織損傷或損壞引起的局部保護性反應，其用於破壞、稀釋或杜絕(隔絕)有害因素及受傷組織。發炎明顯與白細胞流入或嗜中性白血球趨化性有關。發炎可由感染病原生物及病毒以及非傳染性方式(諸如外傷或心肌梗塞或中風後再灌注、對外來抗原之免疫反應及自體免疫反應)引起。因此，經受用本發明化合物，諸如式(00A)之化合物治療之發炎病症涵蓋與特異性防衛系統反應以及非特異性防衛系統反應相關之病症。

「特異性防衛系統」係指對特異性抗原存在起反應的免疫系統部分。由特異性防衛系統反應引起的發炎實例包括對外來抗原之經典反應、自身免疫疾病及由T細胞介導之延遲類型過敏性反應。慢性發炎性疾病，即實體移植組織及器官，例如腎臟及骨髓移植之排斥反應及移植體對抗宿主疾病(GVHD)為特異性防衛系統之發炎性反應之其他實例。

術語「非特異性防衛系統」係指由不能免疫記憶(例如粒細胞及巨噬細胞)之白細胞介導的發炎性病徵。至少部分由非特異性防衛系統之反應引起的發炎實例包括與諸如成人(急性)呼吸窘迫症候群(ARDS)或多個器官損傷症候群之病況相關的發炎；再灌注損傷；急性絲球體腎炎；反應性關節炎；具有急性發炎部分之皮膚病；急性化膿性腦膜炎或其他中樞神經系統發炎性病徵，諸如中風；熱損傷；發炎性腸病；顆粒球輸注相關症候群；及細胞因子誘導毒性。

「自體免疫疾病」係指組織損傷係與對身體自身成分之體液性或細胞介導反應相關的任何群組之病徵。自身免疫疾病之非限制性實例包括類風濕性關節炎、狼瘡及多發性硬化症。

如本文所用之「過敏性疾病」係指由過敏引起的任何症狀、組織損壞或組織功能損失。如本文所用之「關節炎疾病」係指特徵為可歸因於多種致病源之關節發炎性病變的任何疾病。如本文所用之「皮膚炎」係指特徵為可歸因於多種致病源之皮膚發炎的一大家族疾病中之任一者。如本文所用之「移植排斥」係指針對移植組織，諸如器官或細胞(例如骨髓)之任何免疫反應，其特徵為移植及周圍組織之功能損失、疼痛、腫脹、白細胞增多及血小板減少。本發明之治療方法包括用於治療與發炎性細胞活化相關之病徵的方法。

「發炎性細胞活化」係指藉由增殖性細胞反應之刺激物(包括(但不限於)細胞因子、抗原或自體抗體)誘導；產生可溶性介體(包括(但不限於)細胞因子、氧自由基、酶、前列腺素或血管活性胺)；或在發炎性細胞(包括(但不限於)單核細胞、巨噬細胞、T淋巴細胞、B淋巴細胞、粒細胞(亦即多形核白血球，諸如嗜中性白細胞、嗜鹼性血球及嗜伊紅血球)、肥大細胞、樹突狀細胞、朗格罕氏細胞(Langerhans cell)及內皮細胞)中新的或增

加數目之介體(包括(但不限於)主要組織相容性抗原或細胞黏附分子)之細胞表面表現。熟習此項技術者應瞭解此等細胞中此等表型之一者或組合的活化可促進發炎病症之起始、延續或加劇。

在一些實施例中，可根據本發明之方法治療的發炎性病症包括(但不限於)哮喘、鼻炎(例如過敏性鼻炎)、過敏性呼吸道症候群、異位性皮膚炎、支氣管炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、接觸性皮炎、慢性阻塞性肺病及延遲過敏性反應。

術語「癌症」及「癌性的」、「贅瘤」及「腫瘤」以及相關術語係指或描述哺乳動物中通常特徵為無秩序的細胞生長之生理學病況。「腫瘤」包含一或多種癌細胞。癌症之實例包括癌瘤、母細胞瘤、肉瘤、精原細胞瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、白血病及骨髓或淋巴惡性疾病。此類癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌症(例如上皮鱗狀細胞癌症)及肺癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺之腺癌及肺之鱗狀癌瘤。其他癌症包括皮膚癌、角化棘皮瘤、濾泡性癌瘤、毛細胞白血病、頰腔癌、咽(口部)癌、唇癌、舌癌、口腔癌、唾液腺癌、食道癌、喉癌、肝細胞癌、胃癌、胃部癌、腸胃癌、小腸癌、大腸癌、胰臟癌、頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳房癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、泌尿生殖癌、膽通道癌、甲狀腺癌、乳頭狀癌、肝癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟或腎癌、前列腺癌、睪丸癌、外陰癌、腹膜癌、肛門癌、陰莖癌、骨骼癌、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、中樞神經系統癌、腦癌、頭頸癌、霍奇金氏(Hodgkin's)癌及相關癌轉移。贅生性病症之實例包括骨髓增生病，諸如真性紅血球增多症、原發性血小板增多；骨髓纖維化，諸如原發性骨髓纖維化及慢性骨髓性白血病(CML)。

「化學治療劑」為適用於治療既定病症，例如癌症或發炎性病症之

藥劑。化學治療劑之實例為此項技術中熟知的且包括諸如揭示於以引用之方式併入本文中的美國公開申請案第2010/0048557號中之彼等實例。另外，化學治療劑包括醫藥學上可接受之鹽、酸或化學治療劑中任一者之衍生物以及其中之兩者或更多者之組合。

「藥品說明書」用以指治療產品之商業包裝中通常包括之說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投藥、禁忌及/或關於使用此類治療產品之警告的資訊。

除非另外陳述，否則本文所描繪之結構包括不同之處僅為存在一或多個同位素增濃原子的化合物。可併入本發明化合物，諸如式(00A)之化合物中的例示性同位素分別包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。經同位素標記之化合物(例如用 ^3H 及 ^{14}C 標記之彼等化合物)可適用於化合物或受質組織分佈分析。氘化(亦即 ^3H)及碳-14 (亦即 ^{14}C)同位素可方便製備及可檢測性。另外，利用較重同位素，諸如氘(亦即 ^2H)之取代可提供由較大代謝穩定性產生的某些治療性優點(例如增加之活體內半衰期或減少之劑量要求)。在一些實施例中，在式(00A)之化合物中，一或多個氫原子經 ^2H 或 ^3H 置換，或一或多個碳原子經 ^{13}C -或 ^{14}C -增濃碳置換。諸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及 ^{18}F 之正電子發射同位素適用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以檢查受質受體佔有率。同位素標記之化合物可一般藉由類似於流程中或本文實例中所揭示之彼等程序，藉由用同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑製備。

特定預期關於本發明之一個實施例所述的任何限制可應用於本發明之任何其他實施例。另外，本發明之任何化合物或組合物可用於本發明之任何方法中，且本發明之任何方法可用於製備或利用本發明之任何化合物

或組合物。

儘管本發明支持涉及僅替代及「及/或」之定義，但除非明確指示為僅替代或替代相互排斥，否則術語「或」之使用用於意謂「及/或」。

在本申請案全文中，術語「約」用於指示值包括用於測定該值之裝置或方法之誤差的標準差。

如本文所用，除非清楚地指示，否則「一(a/an)」意謂一或多個。如本文所用，「另一」意謂至少第二個或更多個。

本文所用之標題預僅用於組織目的。

傑納斯激酶之抑制劑

一個實施例提供一種式(00A)之化合物或其鹽。

在一個實施例中， R^1 為H、 C_1 - C_6 烷基、 $-(C_0$ - C_3 烷基) R^a 、 $-(C_0$ - C_3 烷基) NR^aR^b 、 $-(C_0$ - C_3 烷基) $C(O)R^a$ 或 $-(C_0$ - C_3 烷基) $C(O)OR^a$ 。

在一個實施例中， R^1 為H。

在一個實施例中， R^1 為 C_1 - C_6 烷基。

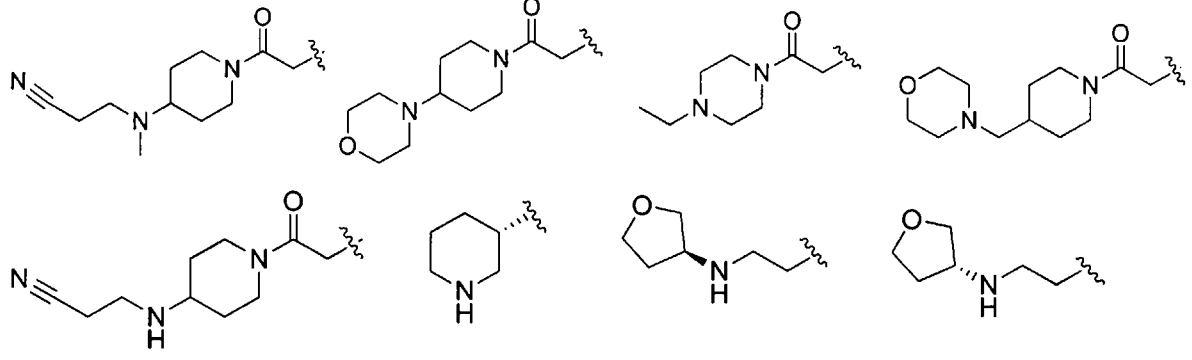
在一個實施例中， R^1 為 $-(C_0$ - C_3 烷基) R^a 。

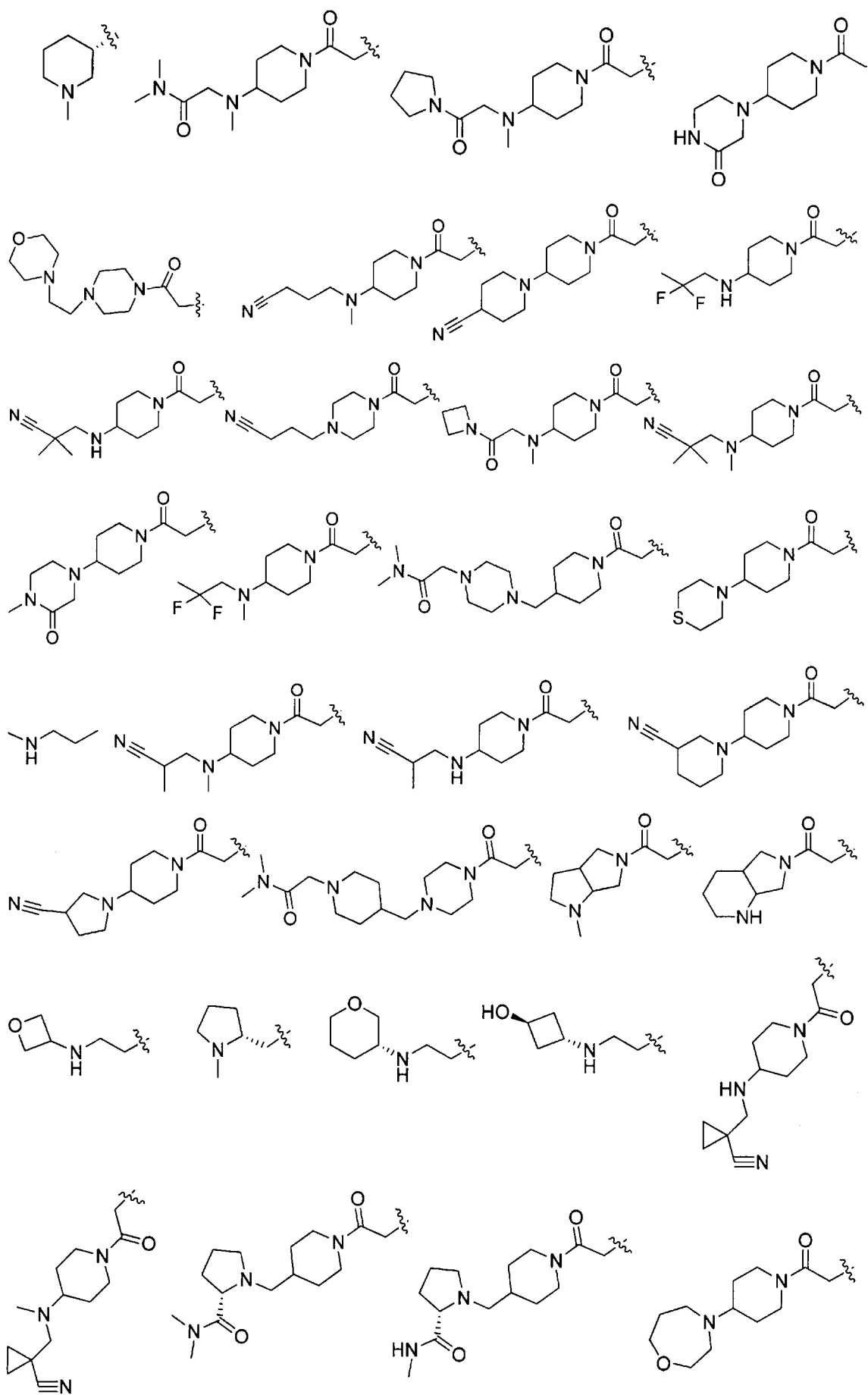
在一個實施例中， R^1 為 $-(C_0$ - C_3 烷基) NR^aR^b 。

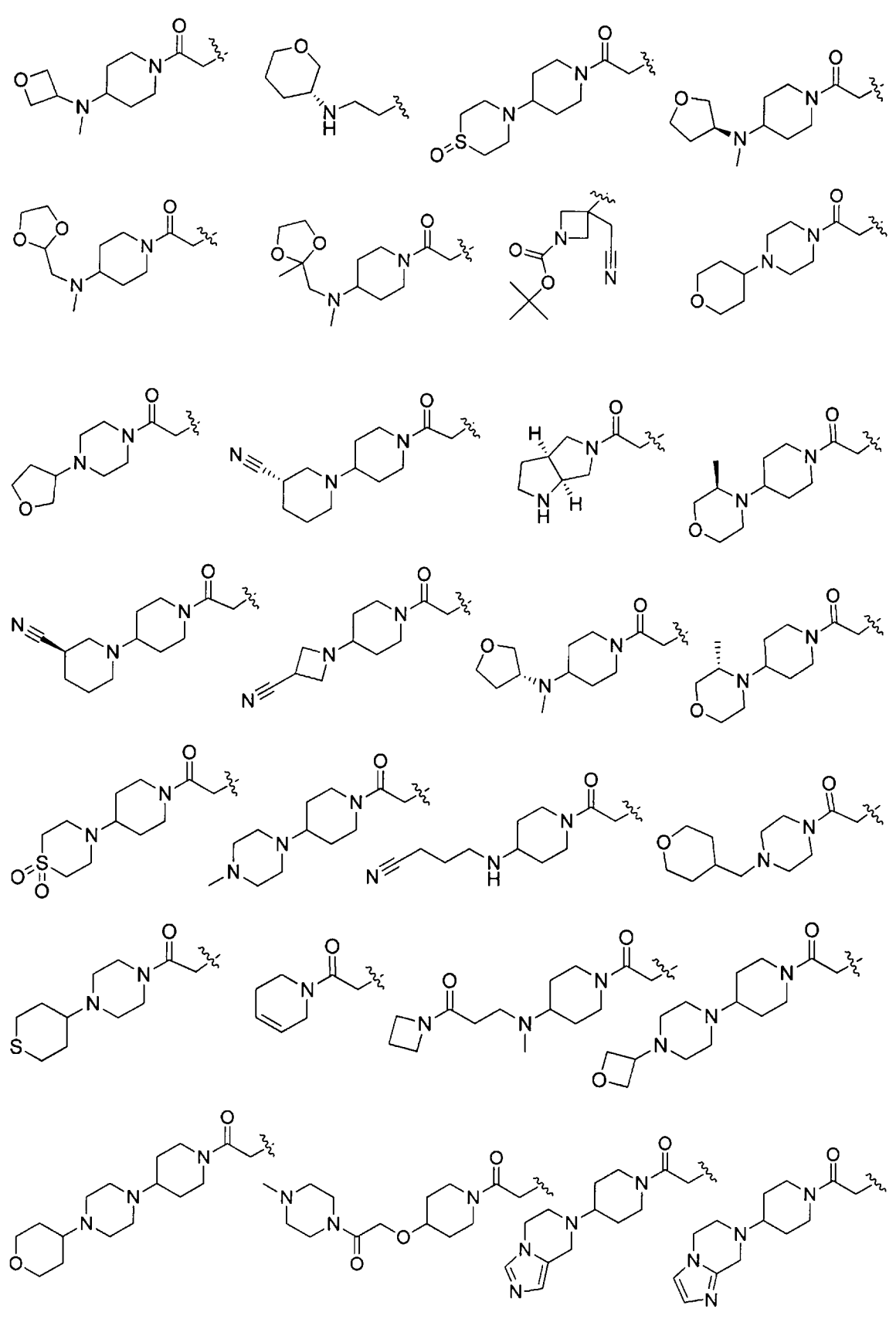
在一個實施例中， R^1 為 $-(C_0$ - C_3 烷基) $C(O)R^a$ 。

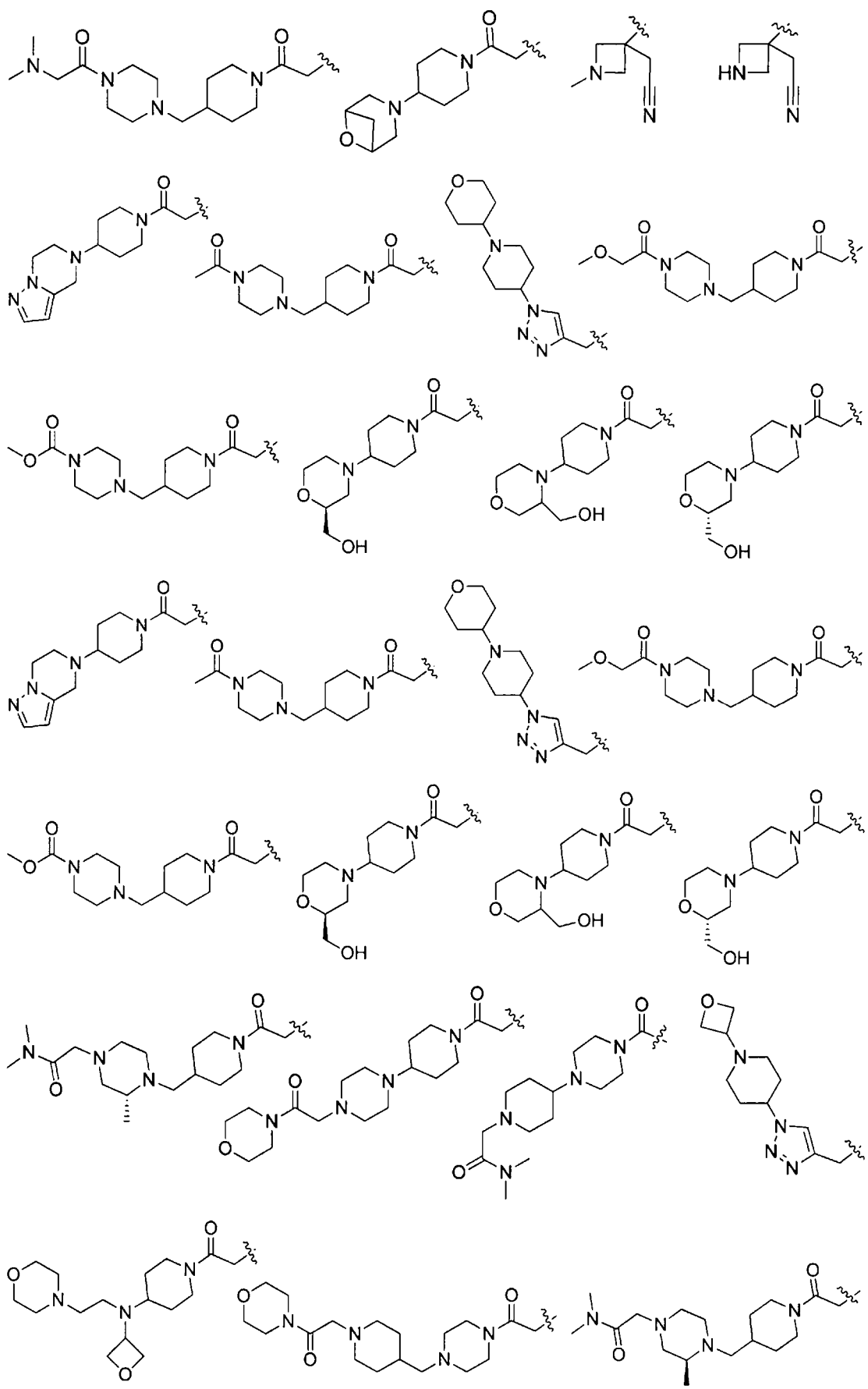
在一個實施例中， R^1 為 $-(C_0$ - C_3 烷基) $C(O)OR^a$ 。

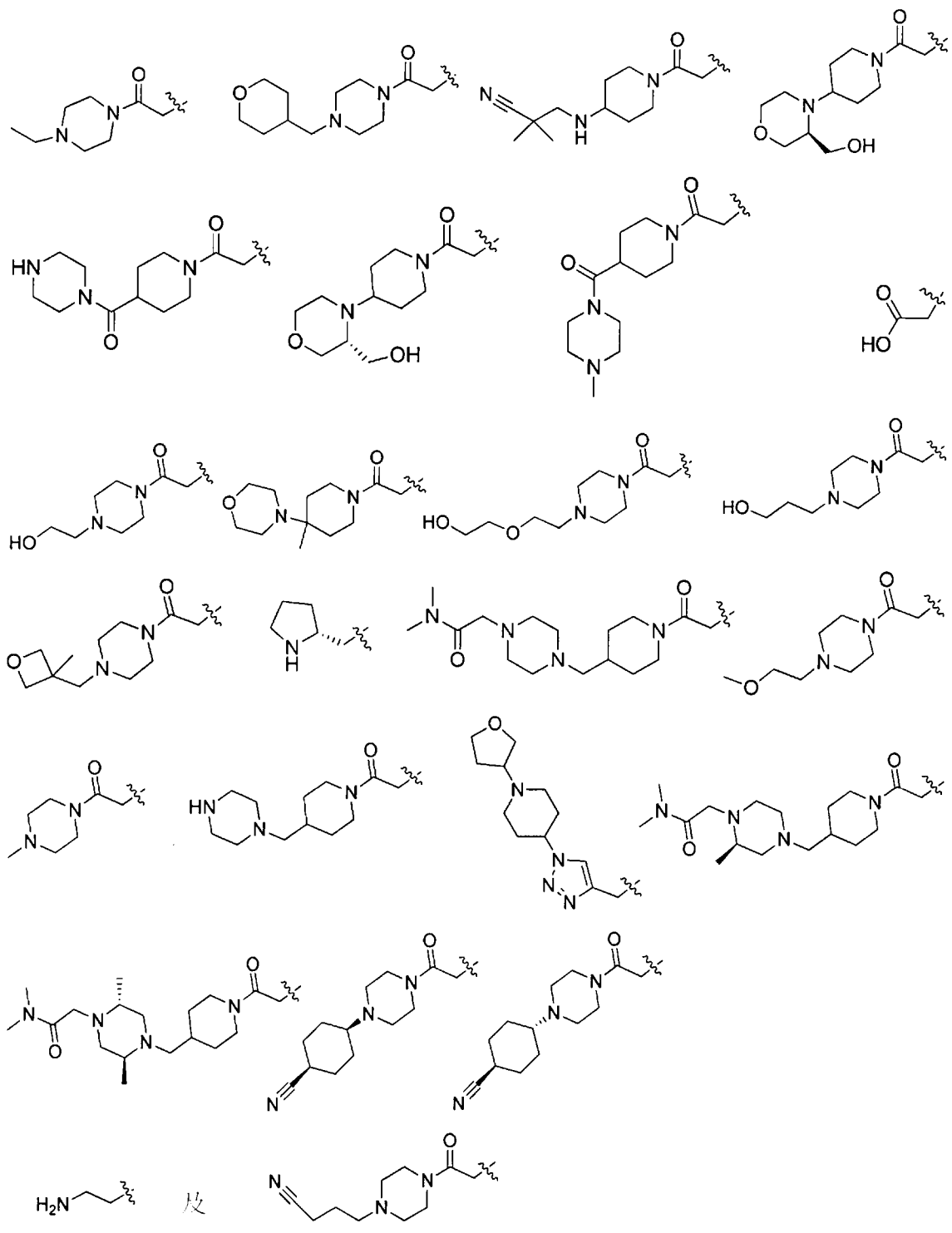
在一個實施例中， R^1 係選自由以下組成之群：H、甲基、











在一個實施例中， R^2 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或3-6員雜環基。

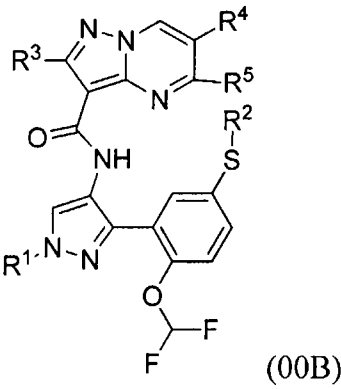
在一個實施例中， R^2 為甲基、乙基、異丙基、環丙基或氧雜環丁烷基。

在一個實施例中， n 為0。

在一個實施例中， n 為1。

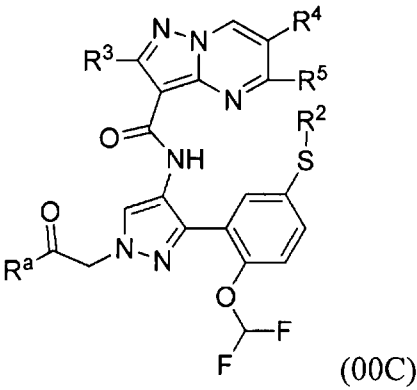
在一個實施例中，n為2。

一個實施例提供式(00B)之化合物：



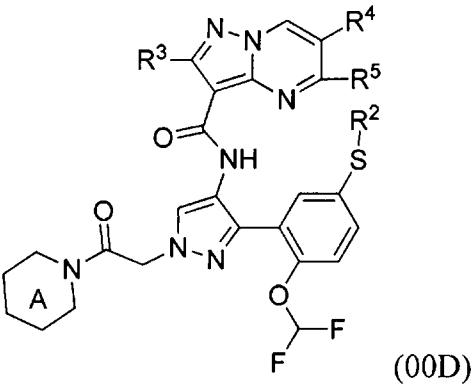
或其鹽。

一個實施例提供式(00C)之化合物：



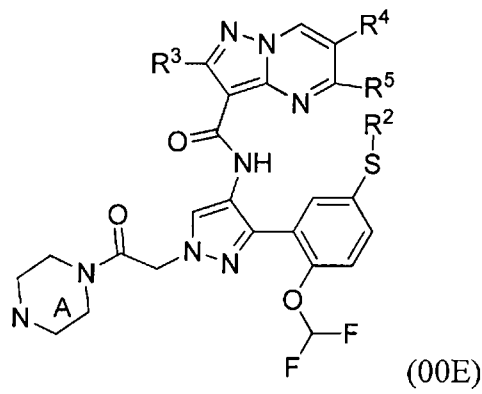
或其鹽。

一個實施例提供式(00D)之化合物：



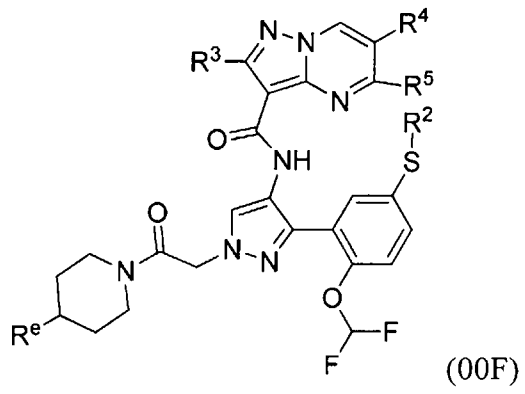
其中環A視情況經一或多個基團R^e取代；或其鹽。

一個實施例提供式(00E)之化合物：



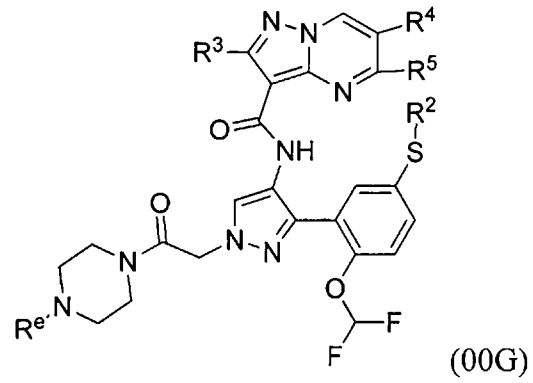
其中環A視情況經一或多個基團 R^e 取代；或其鹽。

一個實施例提供式(00F)之化合物：



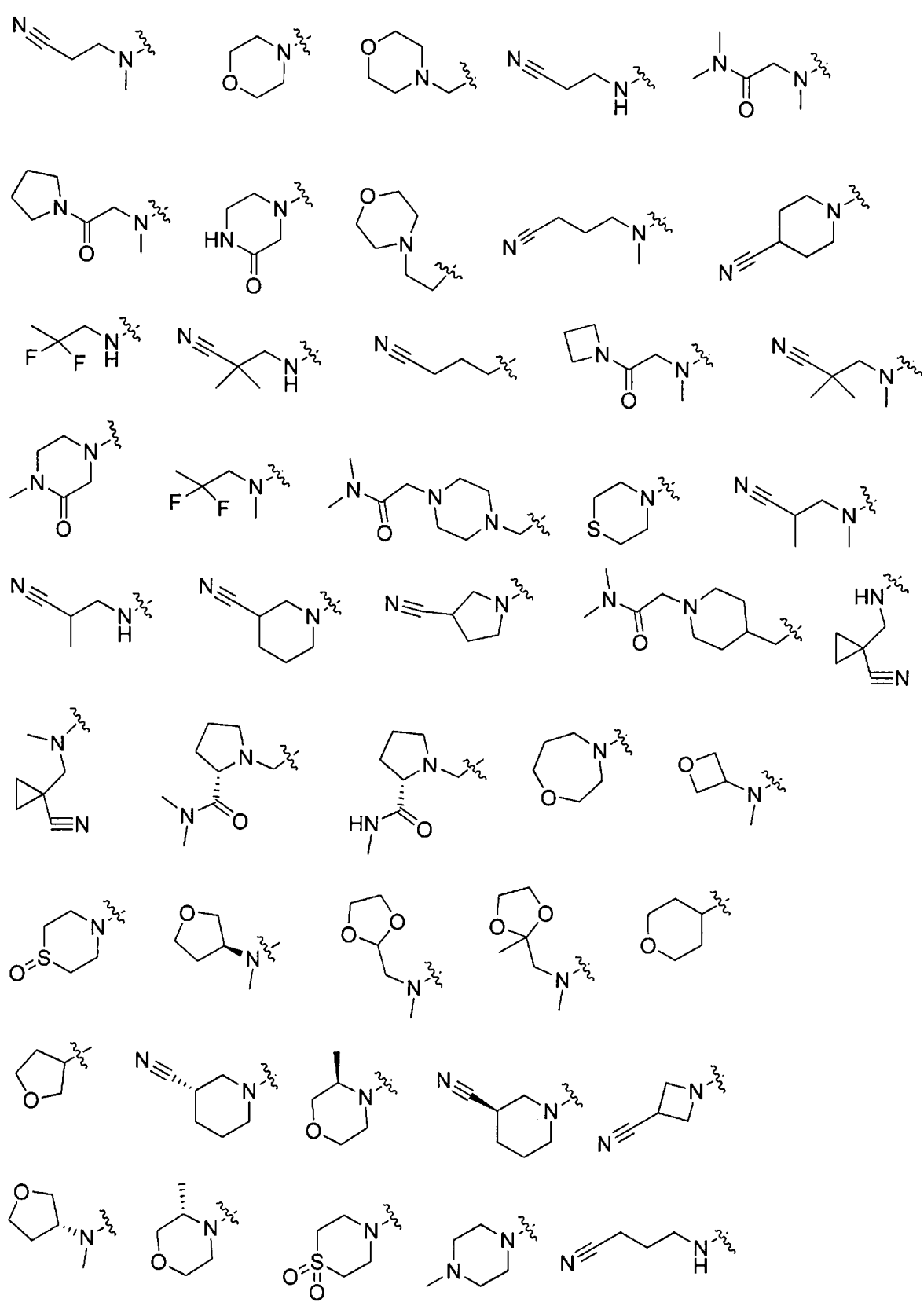
或其鹽。

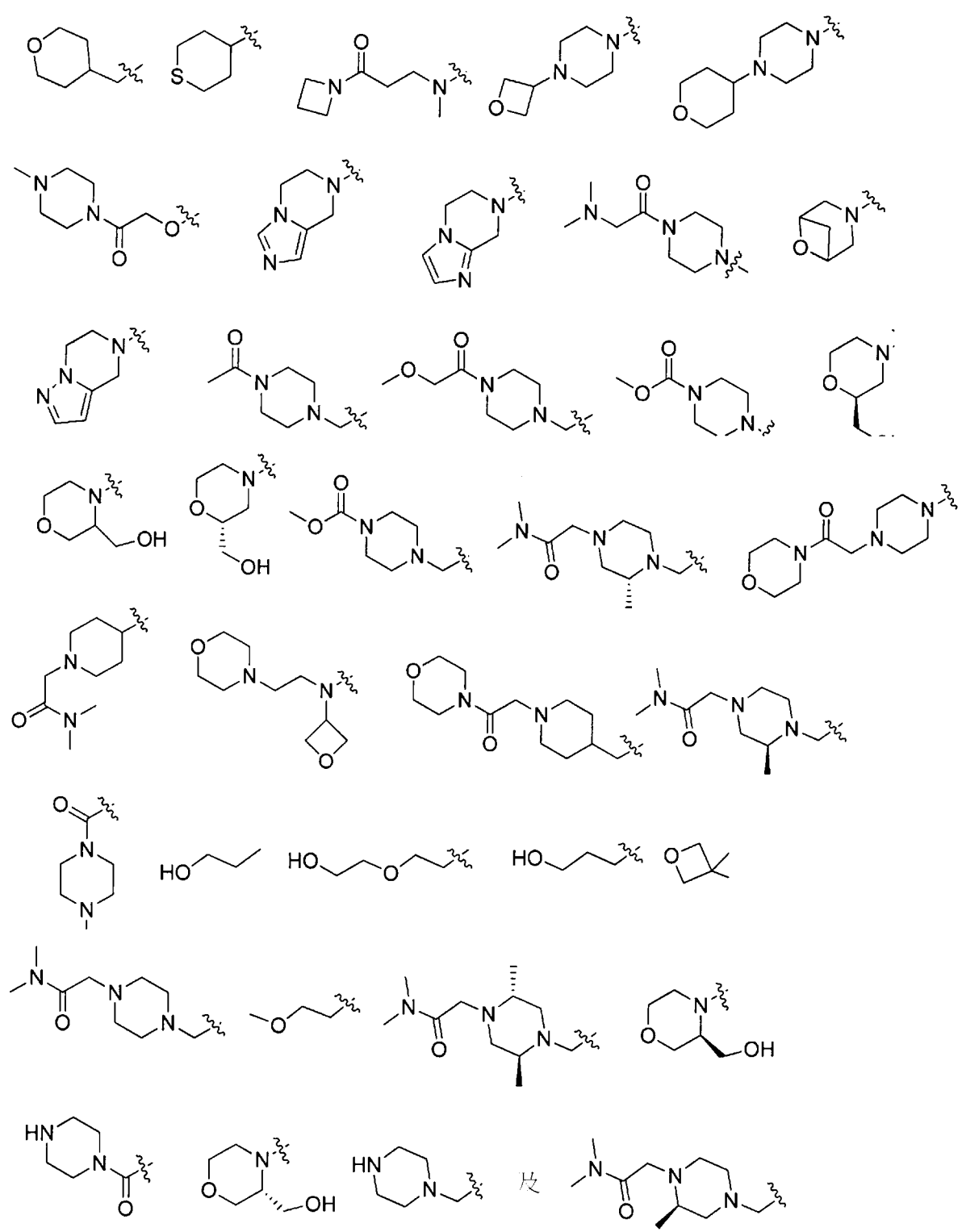
一個實施例提供式(00G)之化合物：



或其鹽。

在一個實施例中， R^e 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、





一個實施例提供如實例1至實例194中所描述之化合物以及其鹽及游離鹼。

在一個實施例中， R^1 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $-(C_0$ - C_3 烷基)CN、 $-(C_0$ - C_3 烷基)OR^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)R^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)SR^a、 $-(C_0$ -

C_3 烷基) NR^aR^b 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})OCF_3$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})CF_3$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})NO_2$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})C(O)OR^a$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})S(O)_{1-2}R^a$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})NR^aS(O)_{1-2}R^b$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})S(O)_{1-2}NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基}(5-6 \text{ 員雜芳基})或-(C_0-C_3 \text{ 烷基})苯基)$ ，其中 R^1 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：鹵素、 C_1-C_3 烷基、側氧基、 $-CHF_2$ 、 CH_2F 、 $-CF_3$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})OR^c$ 及 $-(C_0-C_3 \text{ 烷基})NR^cR^d$ 。

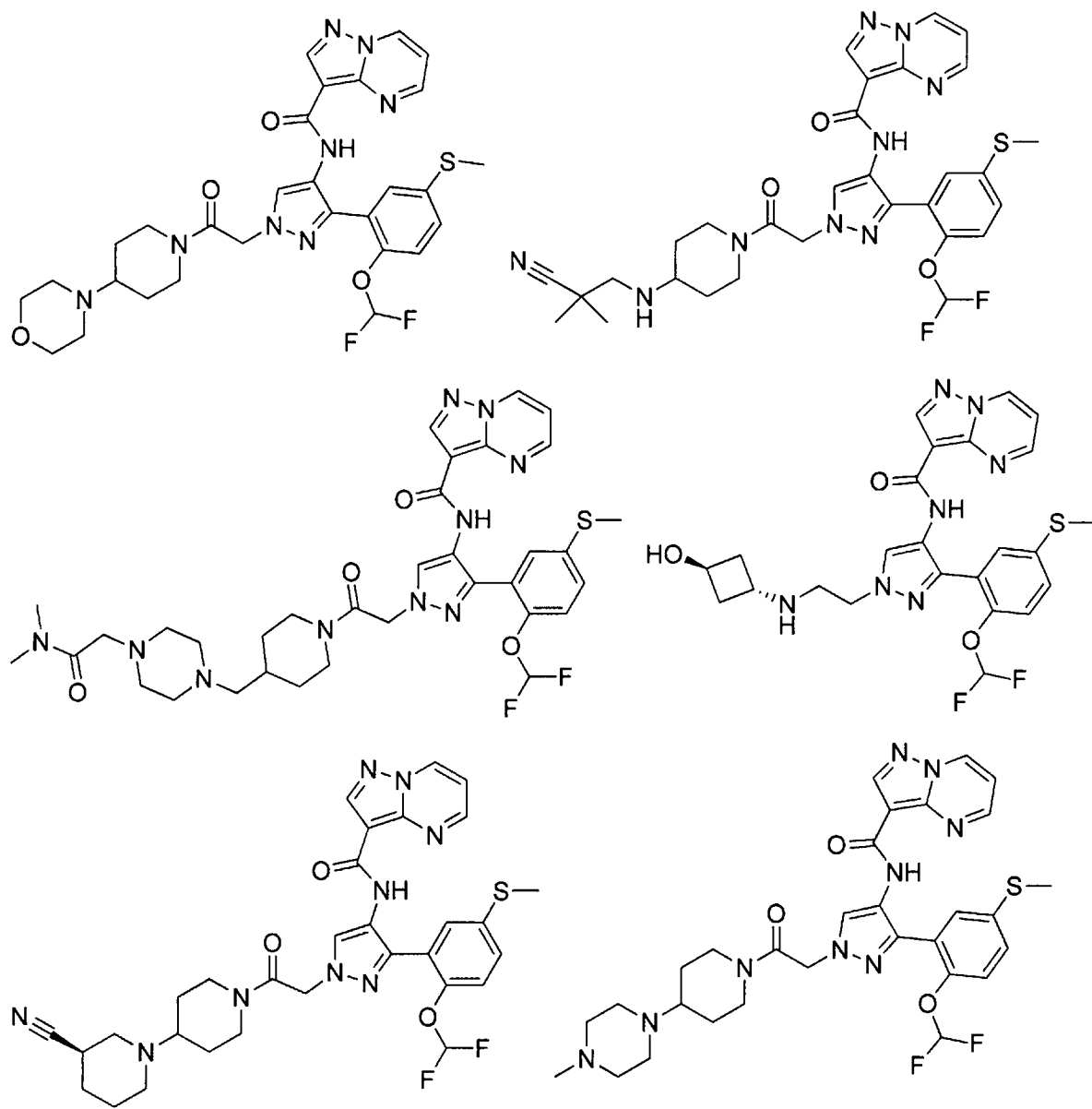
在一個實施例中， R^3 為H。

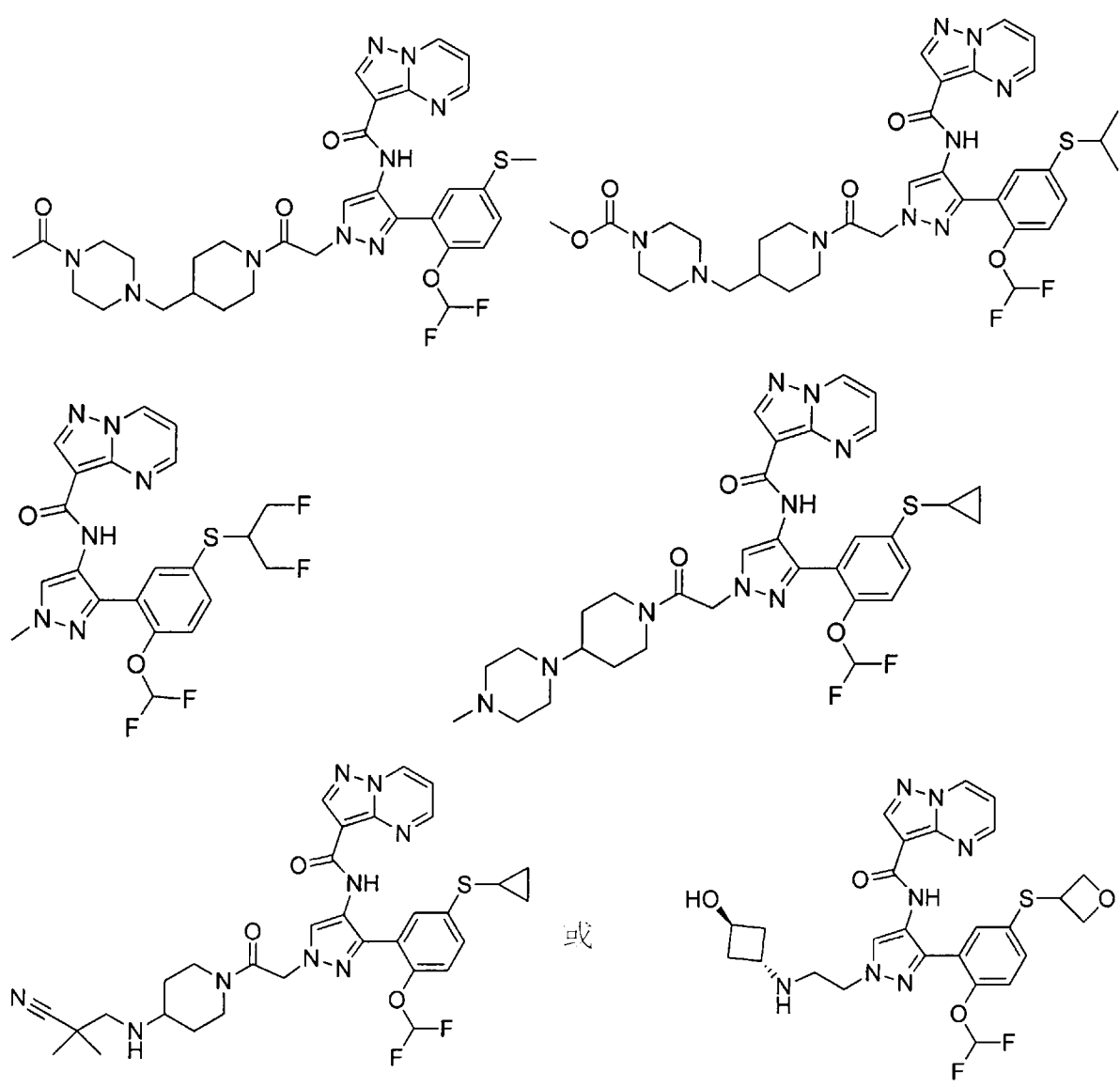
在一個實施例中， R^4 為H。

在一個實施例中， R^5 為H。

在一個實施例中， R^3 、 R^4 及 R^5 中之每一者為H。

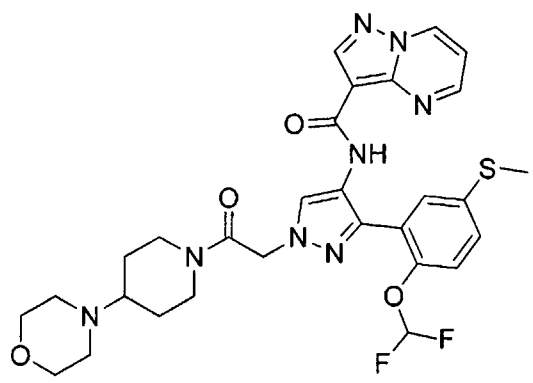
在一個實施例中，化合物為：





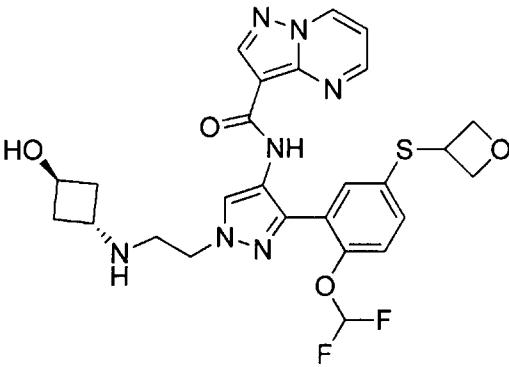
或其鹽。

在一個實施例中，化合物為：



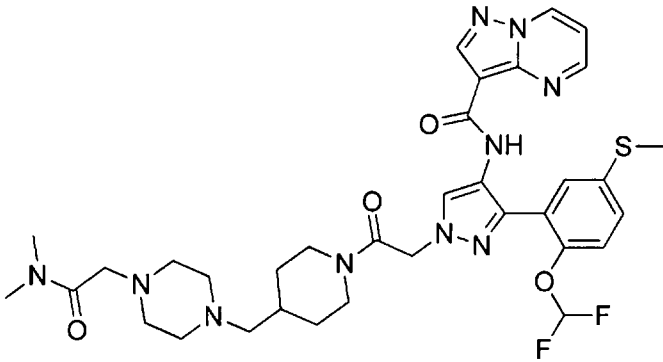
或其鹽。

在一個實施例中，化合物為：



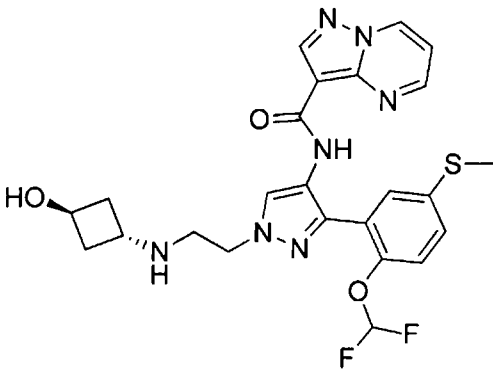
或其鹽。

在一個實施例中，化合物為：



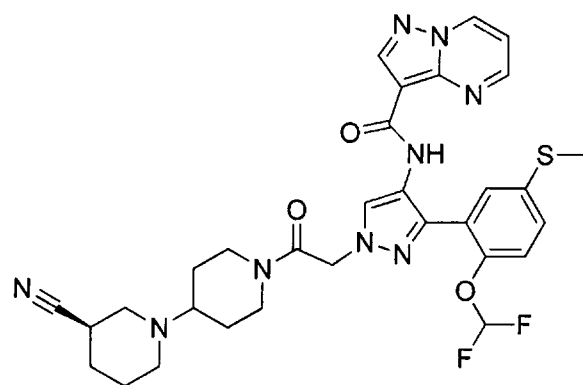
或其鹽。

在一個實施例中，化合物為：



或其鹽。

在一個實施例中，化合物為：



或其鹽。

在一個實施例中，疾病或病況為癌症、真性紅血球增多症、原發性血小板增多、骨髓纖維化、慢性骨髓性白血病(CML)、類風濕性關節炎、發炎性腸道症候群、克羅恩式疾病(Chron's disease)、牛皮癬、接觸性皮炎或延遲過敏性反應。

在一個實施例中，提供式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療癌症、真性紅血球增多症、原發性血小板增多、骨髓纖維化、慢性骨髓性白血病(CML)、類風濕性關節炎、發炎性腸道症候群、克羅恩式疾病、牛皮癬、接觸性皮炎或延遲過敏性。

在一個實施例中，提供經調配用於藉由吸入投與之組合物。

在一個實施例中，提供包含式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的定劑量吸入劑。

在一個實施例中，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為JAK1之抑制劑比作為LRRK2之抑制劑強效至少五倍。

在一個實施例中，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為JAK1之抑制劑比作為LRRK2之抑制劑強效至少十倍。

在一個實施例中，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為JAK1之抑制劑比作為JAK2之抑制劑強效至少五倍。

在一個實施例中，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為

JAK1之抑制劑比作為JAK2之抑制劑強效至少十倍。

在一個實施例中，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為JAK1之抑制劑比作為JAK3之抑制劑強效至少五倍。

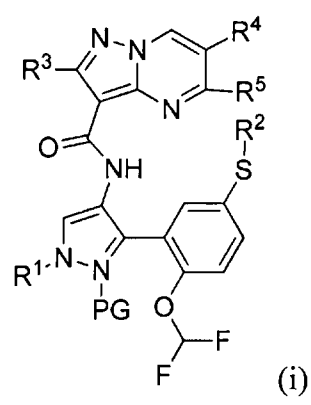
在一個實施例中，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為JAK1之抑制劑比作為JAK3之抑制劑強效至少十倍。

在一個實施例中，提供一種用於治療哺乳動物中脫髮之方法，其包含向該哺乳動物投與式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，提供式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療脫髮。

在一個實施例中，提供式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備供治療哺乳動物中脫髮用之藥物。

亦提供合成本發明化合物之方法。舉例而言，提供一種製備式(i)化合物之方法



其中：

R¹為H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-(C₀-C₃烷基)CN、-(C₀-C₃烷基)OR^a、-(C₀-C₃烷基)R^a、-(C₀-C₃烷基)SR^a、-(C₀-C₃烷基)NR^aR^b、-(C₀-C₃烷基)OCF₃、-(C₀-C₃烷基)CF₃、-(C₀-C₃烷基)NO₂、-(C₀-C₃烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₃烷基)C(O)OR^a、-(C₀-C₃烷基)C(O)NR^aR^b、-

$(C_0-C_3\text{烷基})NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})S(O)_{1-2}R^a$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})NR^aS(O)_{1-2}R^b$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})S(O)_{1-2}NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})(5-6\text{員雜芳基})$ 或 $-(C_0-C_3\text{烷基})$ 苯基，其中 R^1 視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、 C_1-C_3 烷基、側氧基、 $-CF_3$ 、 $-(C_0-C_3\text{烷基})OR^c$ 及 $-(C_0-C_3\text{烷基})NR^cR^d$ ；

R^a 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基、3-10員雜環基、5-6員雜芳基、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-S(O)_{1-2}R^c$ 、 $-NR^cS(O)_{1-2}R^d$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$ ，其中 R^a 之任何 C_3-C_6 環烷基、3-10員雜環基及5-6員雜芳基視情況經一或多個基團 R^e 取代；

R^b 獨立地為氫或 C_1-C_3 烷基，其中該烷基視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代；或

R^c 及 R^d 獨立地選自由以下組成之群：氫、3-6員雜環基、 C_3-C_6 環烷基及 C_1-C_3 烷基，其中 R^c 及 R^d 之任何3-6員雜環基、 C_3-C_6 環烷基及 C_1-C_3 烷基視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代；或 R^c 及 R^d 與其所附接之原子結合在一起以形成3-6員雜環基，其視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、 $-CF_3$ 及 C_1-C_3 烷基；

各 R^e 獨立地選自由以下組成之群：側氧基、 OR^f 、 NR^fR^g 、鹵素、3-10員雜環基、 C_3-C_6 環烷基及 C_1-C_6 烷基，其中 R^e 之任何 C_3-C_6 環烷基及 C_1-C_6 烷基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代： OR^f 、 NR^fR^g 、鹵素、3-10員雜環基、側氧基及氰基，且其中 R^e 之任何3-10員雜環基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、氰基、 $-CF_3$ 、 NR^hR^k 、3-6員雜環基及視情況經獨立地選自由鹵

素、側氧基、 OR^f 及 NR^hR^k 組成之群的一或多個基團取代之 C_1-C_3 烷基；

R^f 及 R^g 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1-C_6 烷基、3-6員雜環基及 C_3-C_6 環烷基，其中 R^f 及 R^g 之任何 C_1-C_6 烷基、3-6員雜環基及 C_3-C_6 環烷基視情況經一或多個 R^m 取代；

各 R^m 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、側氧基、 C_3-C_6 環烷基、3-6員雜環基、羥基及 NR^hR^k ，其中 R^m 之任何 C_3-C_6 環烷基及3-6員雜環基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、氰基及 C_1-C_3 烷基；

R^h 及 R^k 各自獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經獨立地選自由鹵素、氰基、3-6員雜環基及側氧基組成之群的一或多個基團取代之 C_1-C_6 烷基；或 R^h 及 R^k 與其所附接之原子結合在一起以形成視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代之3-6雜環基：鹵素、氰基、側氧基、 $-CF_3$ 及視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代之 C_1-C_3 烷基；

R^2 為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、3-6員雜環基、 $(C_3-C_6$ 環烷基) C_1-C_6 烷基、 $(3-6$ 員雜環基) C_1-C_6 烷基、 $-C(O)(C_3-C_6$ 環烷基)或 $-C(O)(3-6$ 員雜環基)，其中 R^2 視情況經一或多個鹵基取代；

R^3 為H或 NH_2 ；

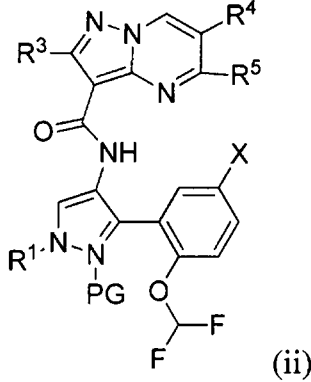
R^4 是H或 CH_3 ；

R^5 為H或 NH_2 ；且

PG為保護基，諸如酸不穩定保護基(例如[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基縮醛(SEM)、對-甲氧基苄基(PMB)、2,4-或3,4-二甲氧基苄基(DMB))，

其中任何取代基(例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5)係受可與PG相同或不同之一或多個合適保護基保護，

其包含使式(ii)化合物與以下反應



其中X為脫離基，諸如鹵素、甲苯磺酸酯(OTs)或三氟甲磺酸酯(OTf)，

鈉鹽 R^1SNa ，

鈀催化劑(例如 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$)，

及膦配體(例如Xantphos)，

在溶劑(例如非極性非質子性溶劑，諸如甲苯或二噁烷)存在下及在惰性氛圍下。參看例如Mispelaere-Canivet等人, *Tetrahedron* 61:5253-5259 (2005)及Fernandez-Rodriguez等人, *J. Amer. Chem. Soc.* 126:2180-2181 (2006)。反應條件可包括加熱。

本發明化合物可含有一或多個不對稱碳原子。因此，化合物可以非對映異構體、對映異構體或其混合物之形式存在。化合物之合成可採用外消旋體、非對映異構體或對映異構體作為起始材料或作為中間物。特定的非對映異構化合物之混合物可藉由層析或結晶方法分離或在一或多個特定非對映異構體中增濃。類似地，對映異構混合物可使用相同技術或此項技術中已知的其他技術分離或對映異構性增濃。不對稱碳或氮原子中之每一

者可呈R或S組態且兩種此等組態均在本發明之範疇內。

在本文中所示之結構中，若未規定任何特定對掌性原子之立體化學，則本發明化合物涵蓋且包括所有立體異構體。若藉由實心楔形或虛線表示特定組態來規定立體化學性，則彼立體異構體如此規定及定義。除非另外規定，否則若使用實心楔形或虛線，則預期相對立體化學性。

另一態樣包括式(00A)之化合物之前藥，包括已知的胺基保護基及羧基保護基，其經釋放，例如經水解以在生理學條件下得到本發明化合物。

術語「前藥」係指醫藥學上活性之物質之前驅體或衍生物形式，其與母體藥物相比對患者有效性較低，且能夠以酶方式或水解方式活化或轉換成更加活性的母體形式。參看例如 Wilman, 「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」 Biochemical Society Transactions, 14, 第375頁-第382頁, 615th Meeting Belfast (1986)及Stella等人, 「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, 」 Directed Drug Delivery, Borchardt等人, (編), 第247頁-第267頁, Humana Press (1985)。前藥包括(但不限於)含磷酸酯前藥、含硫代磷酸酯前藥、含硫酸酯前藥、含胍肽前藥、D胺基酸改性之前藥、糖基化前藥、含 β -內醯胺前藥、含視情況經取代之苯氧基乙醯胺前藥或含視情況經取代之苯基乙醯胺前藥以及5-氟胞嘧啶及5-氟尿苷前藥。

特定類別之前藥為以下化合物，其中胺基、甲脒基、胺基伸烷基胺基、亞胺基伸烷基胺基或胍基中之氮原子經羥基、烷基羰基(-CO-R)基團、烷氧基羰基(-CO-OR)或醯氧基烷基-烷氧基羰基(-CO-O-R-O-CO-R)基團取代，其中R為單價或二價基團，例如烷基、伸烷基或芳基，或具有式-C(O)-O-CP1P2-鹵基烷基之基團，其中P1及P2為相同或不同的且為

氫、烷基、烷氧基、氰基、鹵素、烷基或芳基。在一特定實施例中，氮原子為式(00A)化合物之甲脒基之氮原子中之一者。前藥可藉由使式(00A)之化合物與活化基團，諸如醯基反應以將例如化合物中之氮原子鍵結至經活化醯基之例示性羰基來製備。活化羰基化合物之實例為含有鍵結至羰基之脫離基的彼等化合物，且包括例如醯基鹵化物、醯基胺、醯基吡啶鹽、醯基醇鹽、醯基苯氧化物，諸如對-硝基苯氧基醯基、二硝基苯氧基醯基、氟苯氧基醯基及二氟苯氧基醯基。反應一般在惰性溶劑中在諸如-78℃至約50℃之降低溫度下進行。反應亦可在無機鹼(例如碳酸鉀或碳酸氫鈉)或有機鹼(諸如胺，包括吡啶、三甲胺、三乙胺、三乙醇胺或其類似物)存在下進行。

亦涵蓋其他類型之前藥。舉例而言，式(00A)之化合物之游離羧基可呈醯胺或烷基酯形式衍生。作為另一實例，如Fleisher, D.等人, (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115中所概述，包含游離羧基之本發明化合物可藉由將羧基轉化成諸如(但不限於)磷酸酯、半丁二酸酯、二甲基胺基乙酸酯或磷醯基氧甲基氧羰基之基團呈前藥形式衍生。亦包括羧基及胺基之胺基甲酸酯前藥，同樣包括羧基之碳酸酯、磺酸酯及硫酸酯前藥。亦涵蓋羧基衍生為(醯氧基)甲基及(醯氧基)乙基醚，其中醯基可為視情況經包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團取代的烷基酯，或其中醯基為如上文所述之胺基酸酯。此類型之前藥描述於J. Med. Chem., (1996), 39:10中。更特定實例包括將醇基團之氫原子替換為諸如以下基團：(C₁-C₆)烷醯氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷醯基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷醯基氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷

氧羰基胺基甲基、丁二醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -胺基(C₁-C₄)烷醯基、芳醯基及 α -胺基醯基或 α -胺基醯基- α -胺基醯基，其中各 α -胺基醯基係獨立地選自天然存在之L-胺基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(基團由移除碳水化合物之半縮醛形式之羥基產生)。

「脫離基」係指自化學反應中第一反應物置換的該化學反應中該第一反應物之一部分。脫離基之實例包括(但不限於)鹵素原子、烷氧基及磺醯基氧基。例示性磺醯基氧基包括(但不限於)烷基磺醯氧基(例如甲基磺醯基氧基(甲磺酸酯基團)及三氟甲基磺醯氧基(三氟甲磺酸酯基團))及芳基磺醯基氧基(例如對-甲苯磺醯基氧基(甲苯磺酸酯基團)及對-硝基磺醯基氧基(硝基苯磺酸酯基團))。

傑納斯激酶抑制劑化合物之合成

化合物可藉由本文所描述之合成途徑合成。在某些實施例中，可使用化學領域中熟知的方法以及或考慮到本文中所含有之描述。起始材料一般購自諸如Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.)之市售來源或使用一般熟習此項技術者熟知的方法易於製備(例如藉由大體上在Louis F. Fieser及Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 第1卷-第19卷, Wiley, N.Y. (1967-1999版), Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl.編Springer-Verlag, Berlin, 包括增刊(亦經由Beilstein在線資料庫獲得)中所描述之方法製備)，或Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky及Rees, Pergamon Press, 1984。

化合物可單獨製備或以包含至少2種，例如5至1,000種化合物或10至100種化合物的化合物庫形式製備。化合物之庫可藉由組合之『分離及混合』方法或藉由多個平行合成使用溶液相或固相化學法，藉由熟習此項技

術者已知之程序來製備。因此根據本發明之另一態樣，提供一種包含至少2種本發明化合物，諸如式(00A)之化合物的化合物庫。

出於說明之目的，以下描繪之反應流程提供合成本發明化合物以及關鍵中間物之途徑。對於個別反應步驟之更詳細描述，參見以下實例部分。一般熟習此項技術者將瞭解可使用其他合成途徑。儘管一些特異性起始材料及試劑在流程中描繪且在下文論述，但可取代其他起始材料及試劑以提供多種衍生物或反應條件。另外，藉由下文所述之方法製備的許多化合物可根據本發明使用熟習此項技術者熟知的習知化學方法進一步改質。

在本發明化合物之製備中，中間物的遠端官能基(例如一級或二級胺)之保護可為必需的。該等保護之需要將視遠端官能基之性質及製備方法之條件而變化。適合之胺基保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苯磺醯基、第三丁氧羰基(BOC)、苯甲氧羰基(CBz)及9-芴基亞甲基氧基羰基(Fmoc)。熟習此項技術者容易確定對此類保護之需要。關於保護基及其用途之一般描述參見 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

常用於本發明化合物之合成且可使用多種試劑及條件進行之其他轉化包括以下：

(1) 羧酸與胺反應以形成醯胺。此類轉化可使用熟習此項技術者已知之各種試劑實現，但可於 *Tetrahedron*, 2005, 61, 10827-10852 中發現全面綜述。

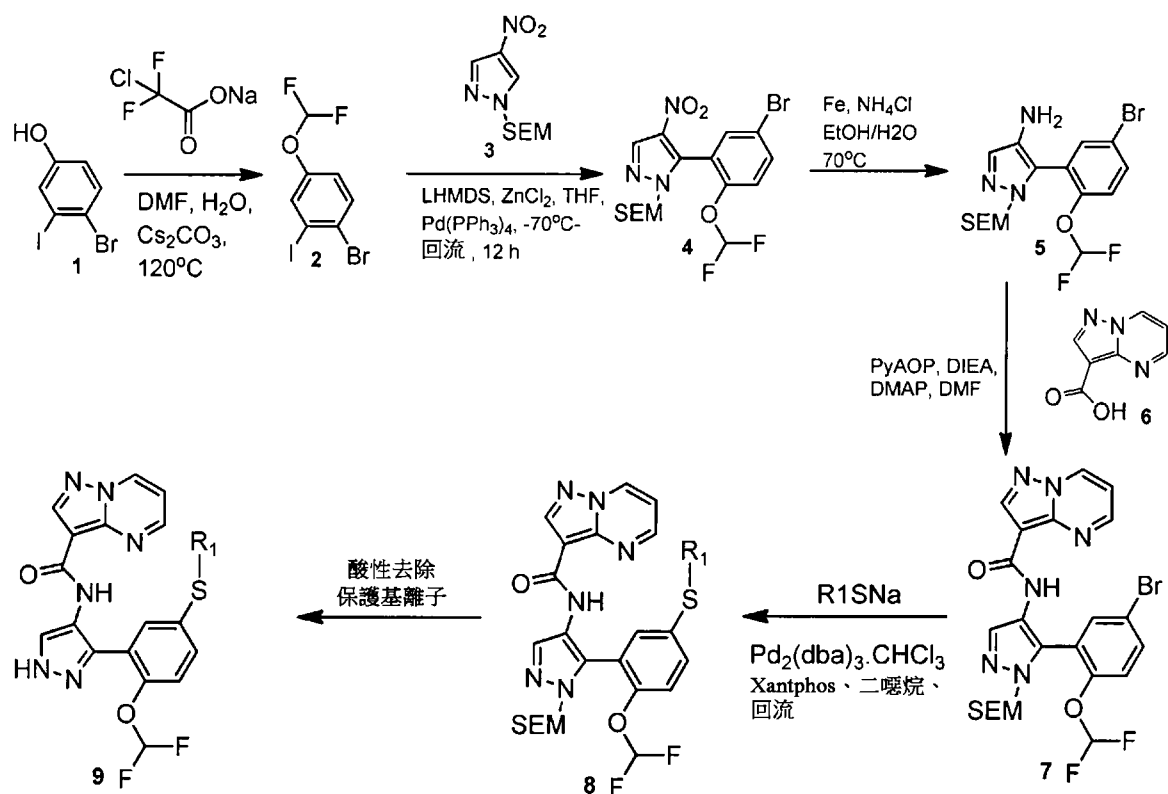
(2) 一級或二級胺與芳基鹵化物或假鹵化物(例如三氟甲磺酸酯)之反應，通常已知為「布赫瓦爾德-哈特維希交叉偶合(Buchwald-Hartwig cross-coupling)」，可使用多種催化劑、配體及鹼實現。在

Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents, 2010, 575-581中提供此等方法之綜述。

(3) 在芳基鹵化物與硼酸乙烯酯或硼酸酯之間的鈀交叉偶合反應。此轉換為「鈴木-宮浦交叉偶合(Suzuki-Miyaura cross-coupling)」之類型，其為在*Chemical Reviews*, 1995, 95(7), 2457-2483中充分綜述的一類反應。

(4) 酯水解以得到對應羧酸為一般熟習此項技術者所熟知的，且條件包括：對於甲酯及乙酯，使用強鹼水溶液(諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀)或強無機酸水溶液(諸如HCl)；對於第三丁酯，將使用酸，例如HCl於二噁烷或三氟乙酸(TFA)中於二氯甲烷(DCM)中進行水解。

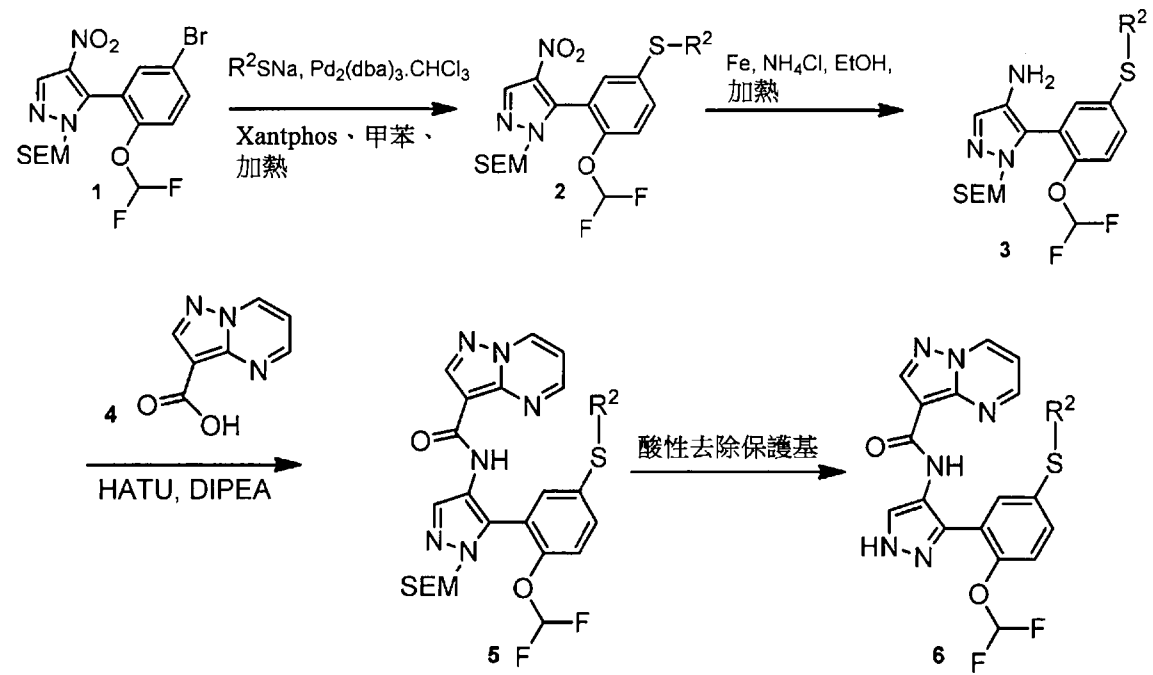
反應流程1



如流程1中展示，類型2之化合物可藉由合適的苯酚(諸如化合物1)與2-氯-2,2-二氟乙酸鈉鹽在高溫下在諸如Cs₂CO₃之鹼存在下且在適當溶劑

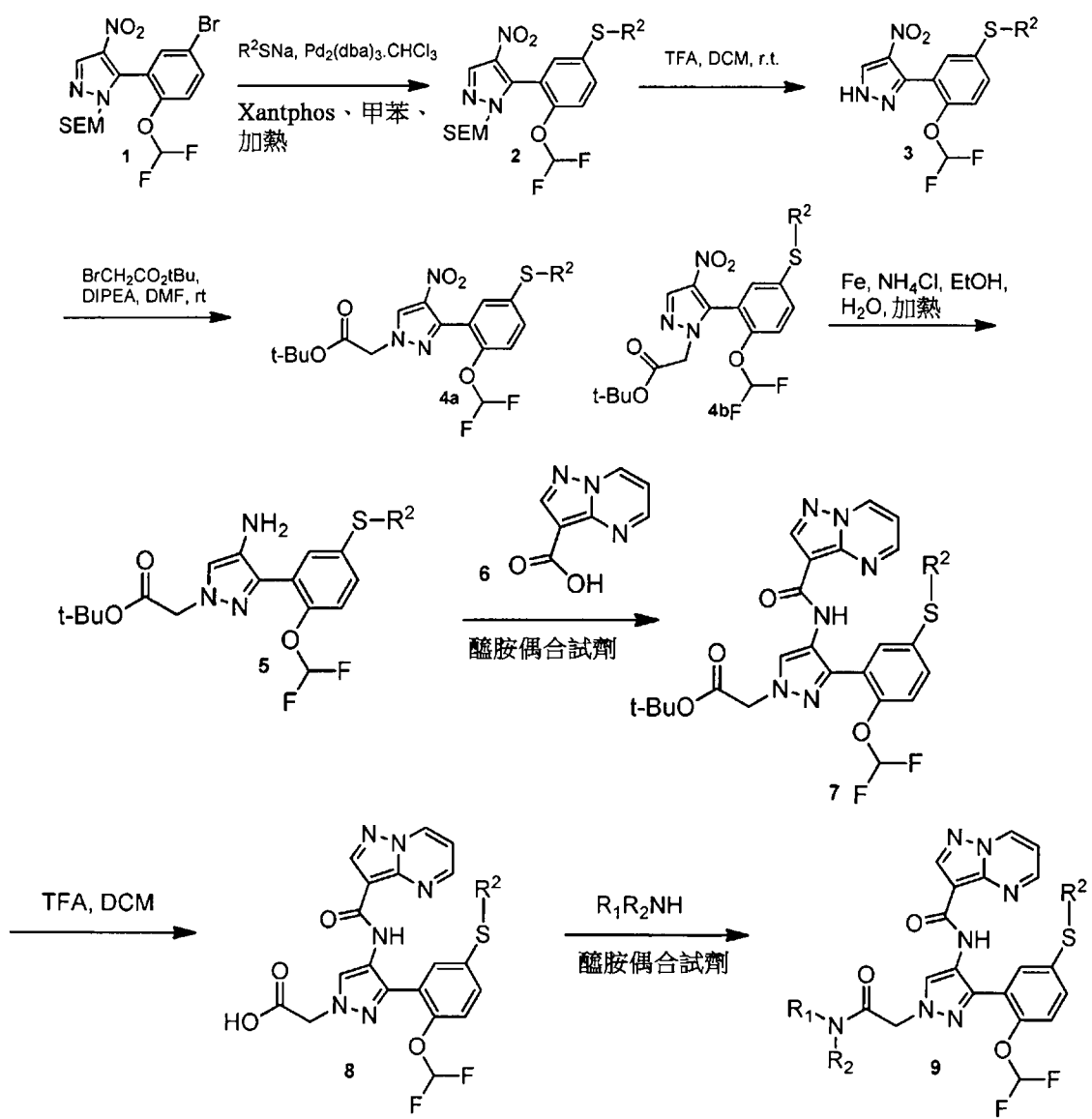
中反應來製備。化合物3與諸如LHMDS之鹼，接著 ZnCl_2 反應，接著暴露於鈀催化劑(諸如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)及類型2之化合物製備出類型4之化合物。硝基還原製備類型5之化合物，其可接著偶合至合適羧酸，諸如6以製備類型7之醯胺。諸如7之化合物在合適鈀催化劑、膦配體及溶劑存在下暴露於硫醇鹽，接著製備類型8之化合物。將8暴露於酸性去除保護基條件移除SEM保護基以製備類型9之化合物。

反應流程2



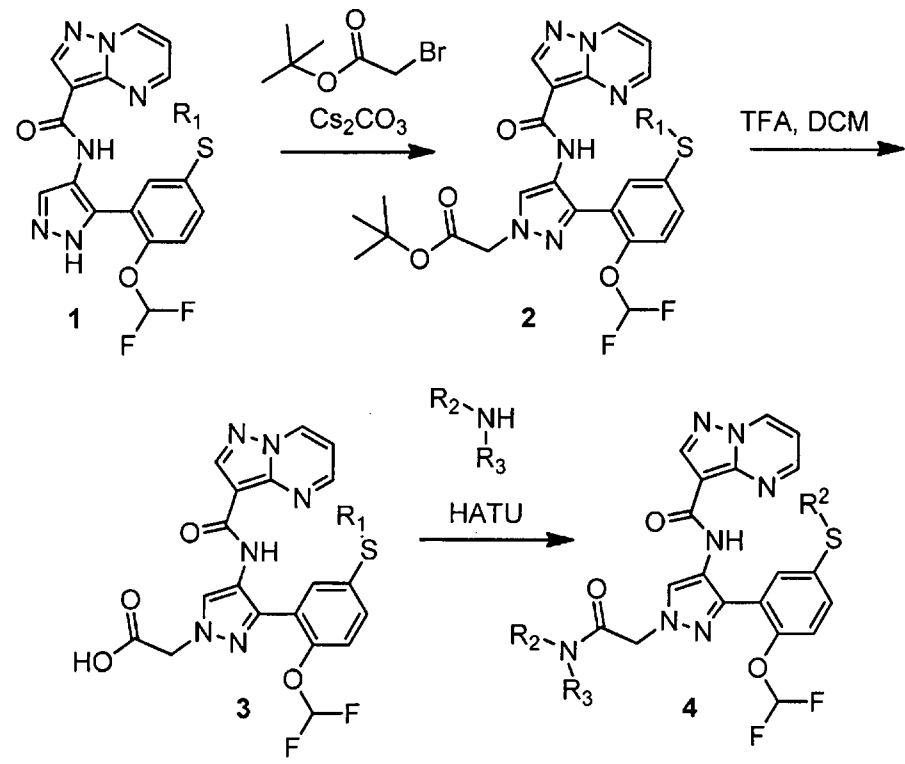
如流程2中展示，類型2之化合物可藉由使類型1之化合物與硫醇鹽在鈀催化劑、膦配體及溶劑存在下反應製備。硝基還原，接著醯胺鍵形成且SEM去除保護基，接著製備類型6之化合物。

反應流程3



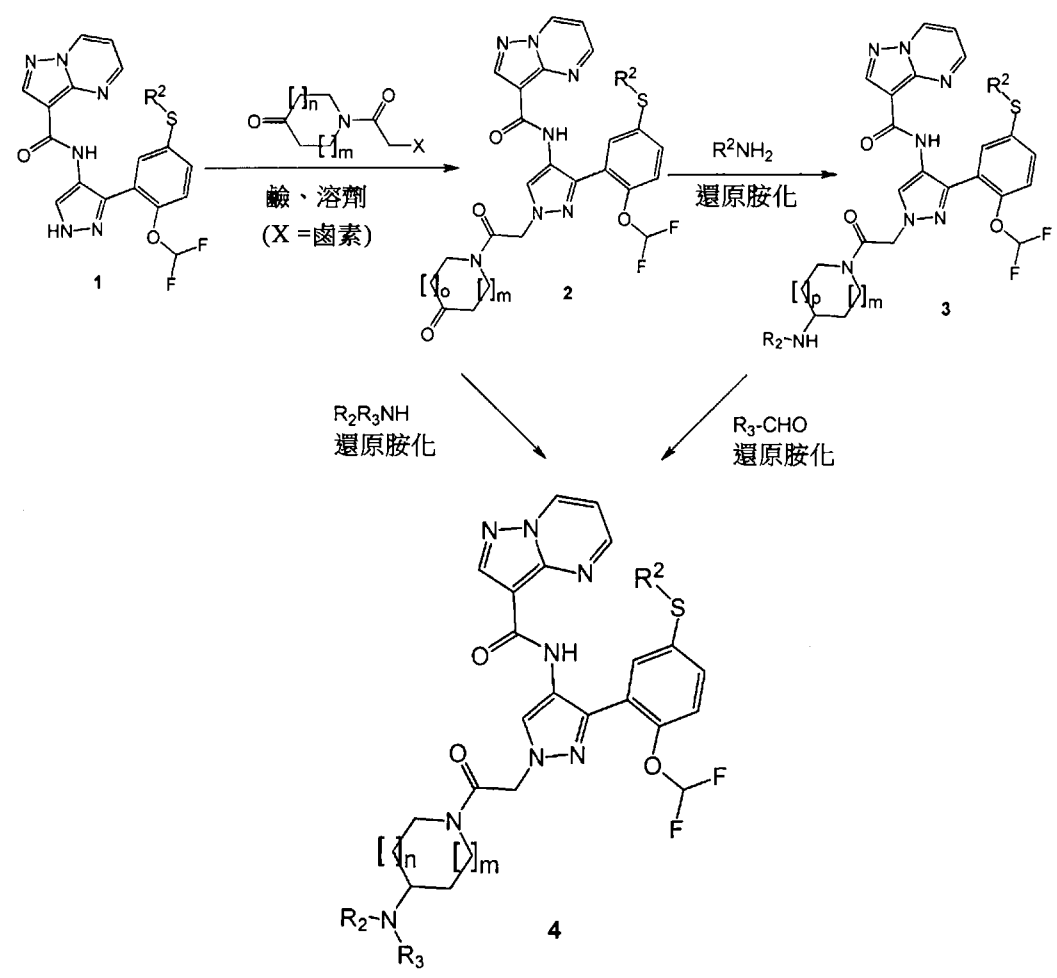
如流程3中展示，類型2之化合物可藉由使類型1之化合物與硫醇鹽在鈀催化劑、膦配體及溶劑存在下反應製備。SEM去除保護基製備類型3之化合物。類型3之化合物與合適親電試劑(諸如烷基溴化物)在鹼(諸如DIPEA)存在下反應，接著視反應條件，諸如親電試劑、鹼、溶劑及反應溫度之性質而定以各種比率製備類型4a及4b之化合物。在一些情況下，區位異構體4a及4b可利用諸如層析或結晶之方法分離，或混合物可繼續後續步驟，伴隨在合成順序後期時可能的分離。4a之硝基還原，接著偶合至合適羧酸，諸如6製備類型7之化合物。第三丁酯去除保護基，接著偶合至合適胺製備類型9之化合物。

反應流程4



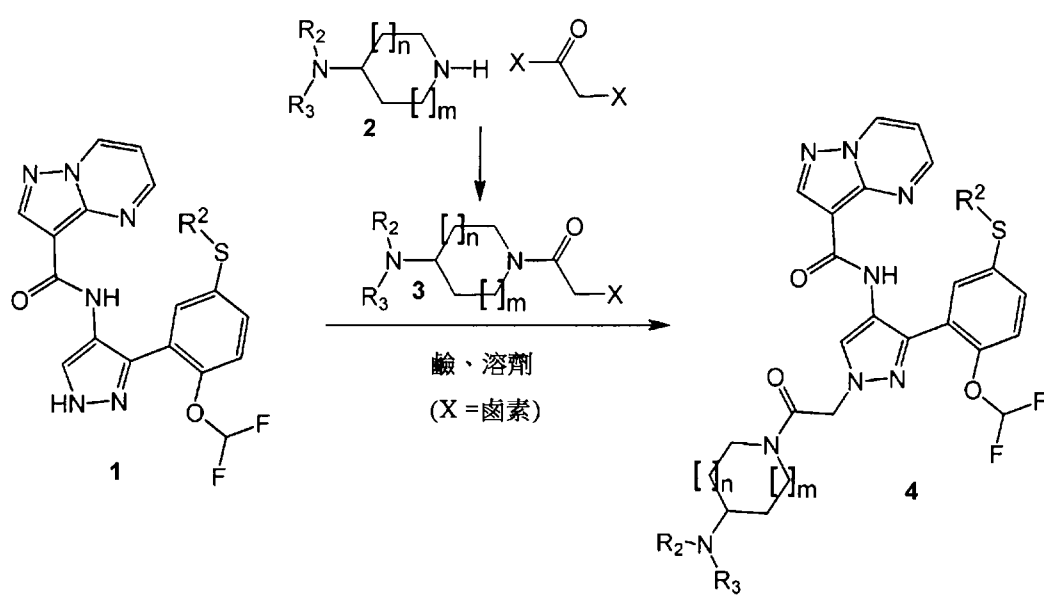
如流程4中展示，類型2之化合物可藉由類型1之化合物與合適親電試劑(諸如烷基溴化物)在鹼存在下反應獲得。第三丁酯去除保護基，接著偶合至合適胺製備類型4之化合物。

反應流程5



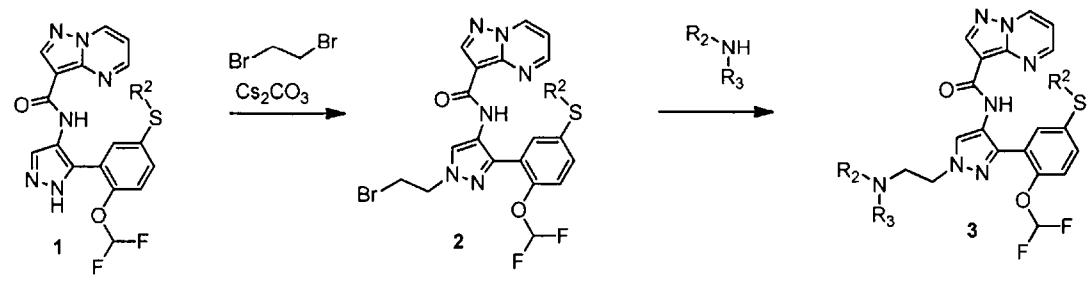
如流程5中展示，類型2之化合物可藉由類型1之化合物與合適親電試劑(諸如烷基鹵化物)在鹼存在下反應獲得。類型4之化合物可藉由用合適胺進行單次還原胺化或藉由用合適胺進行初始還原胺化以製備類型3之化合物，接著用合適醛進行第二次還原胺化獲得。

反應流程6



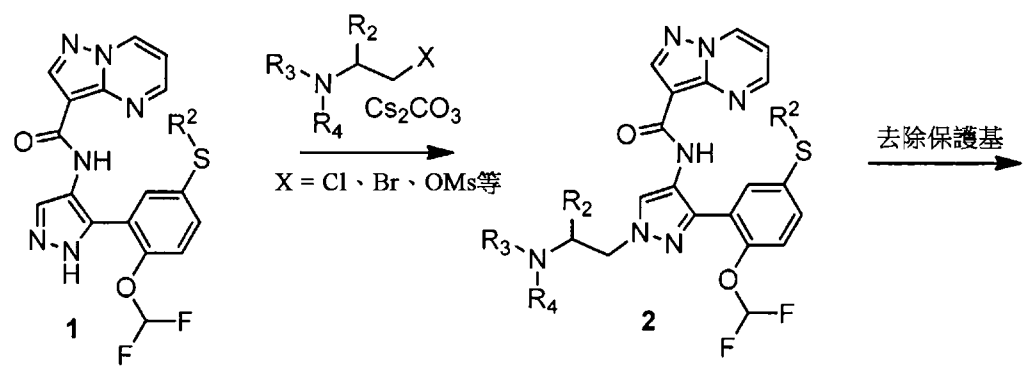
如流程6中展示，類型3之化合物可藉由鹵乙醯基鹵化物與合適胺(諸如2)之反應獲得。類型1之化合物與類型3之化合物在鹼存在下進行烷基化製備類型4之化合物。

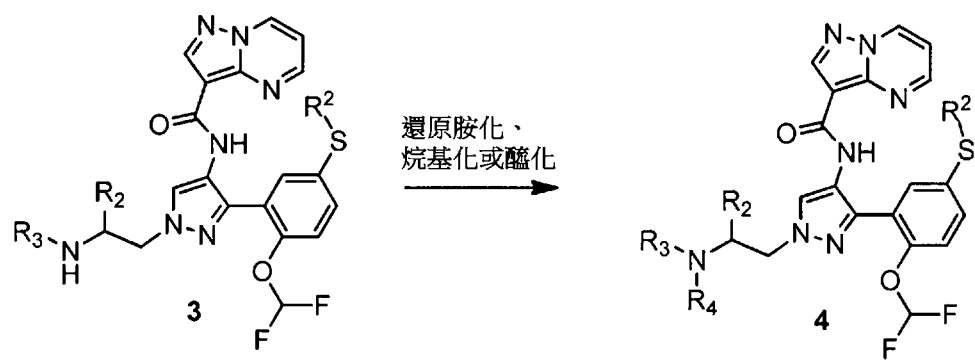
反應流程7



如流程7中展示，類型1之化合物與1,2-二溴乙烷在鹼存在下反應製備類型2之化合物。類型2之化合物與合適胺反應製備類型3之化合物。

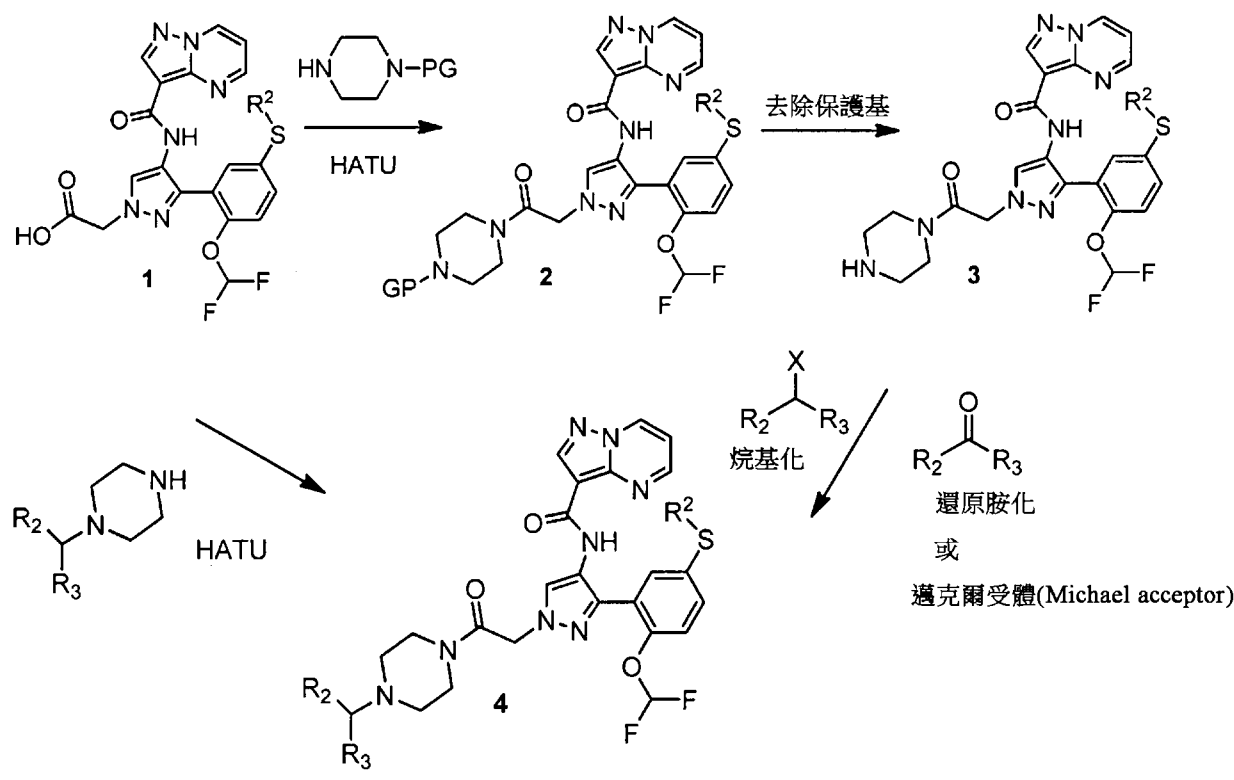
反應流程8





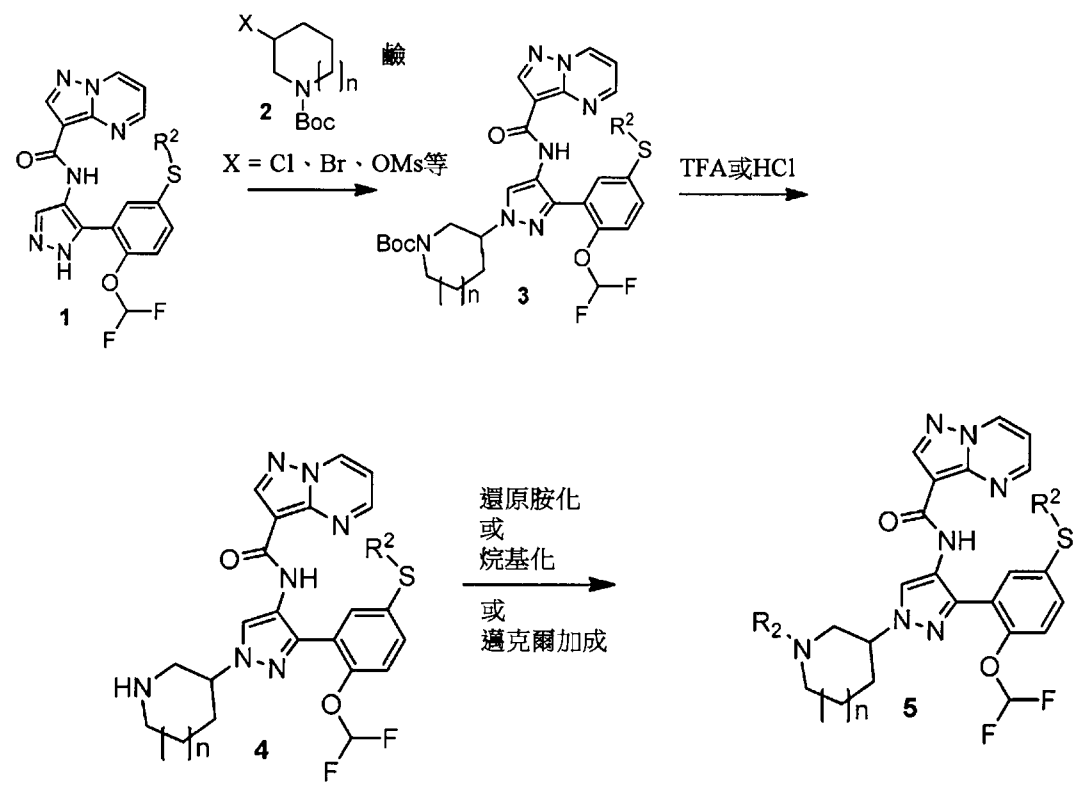
如流程8中展示，類型1之化合物與合適親電試劑在鹼存在下進行烷基化製備類型2之化合物。在某些情況下， R_4 為保護基，其可經移除以釋放類型3之反應性胺。類型3之化合物可與合適親電試劑在還原胺化、烷基化或酯化條件下反應以製備類型4之化合物。

反應流程9



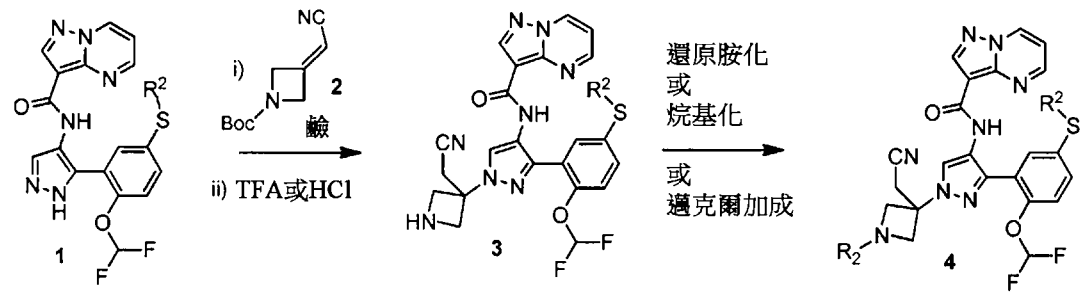
類型2之化合物可與經取代之哌嗪在酯胺鍵形成條件下反應以製備類型2及4之化合物。含受保護哌嗪的類型2之化合物可去除保護基以釋放類型3之化合物。存在於類型3之化合物中之反應性胺可與多種親電試劑(在還原胺化之情況下，亦添加還原劑)反應以製備類型4之化合物。

反應流程10



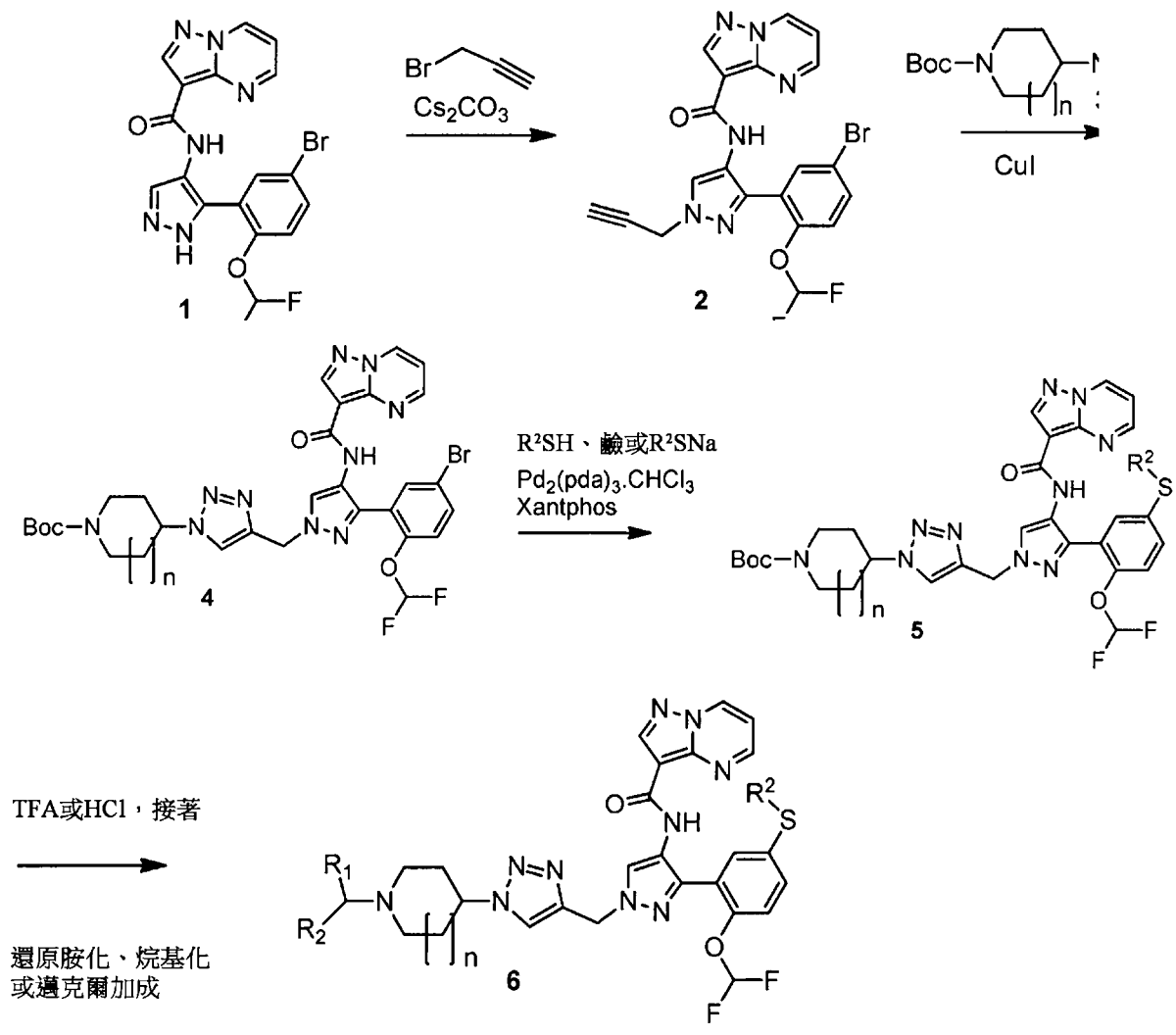
類型3之化合物可藉由使類型1之化合物與合適親電試劑(諸如2)在鹼存在下反應獲得。移除保護基(諸如胺基甲酸第三丁酯)製備擁有反應性胺的類型4之化合物。類型4之化合物與合適親電試劑(在還原胺化之情況下，亦添加還原劑)反應製備類型5之化合物。

反應流程11



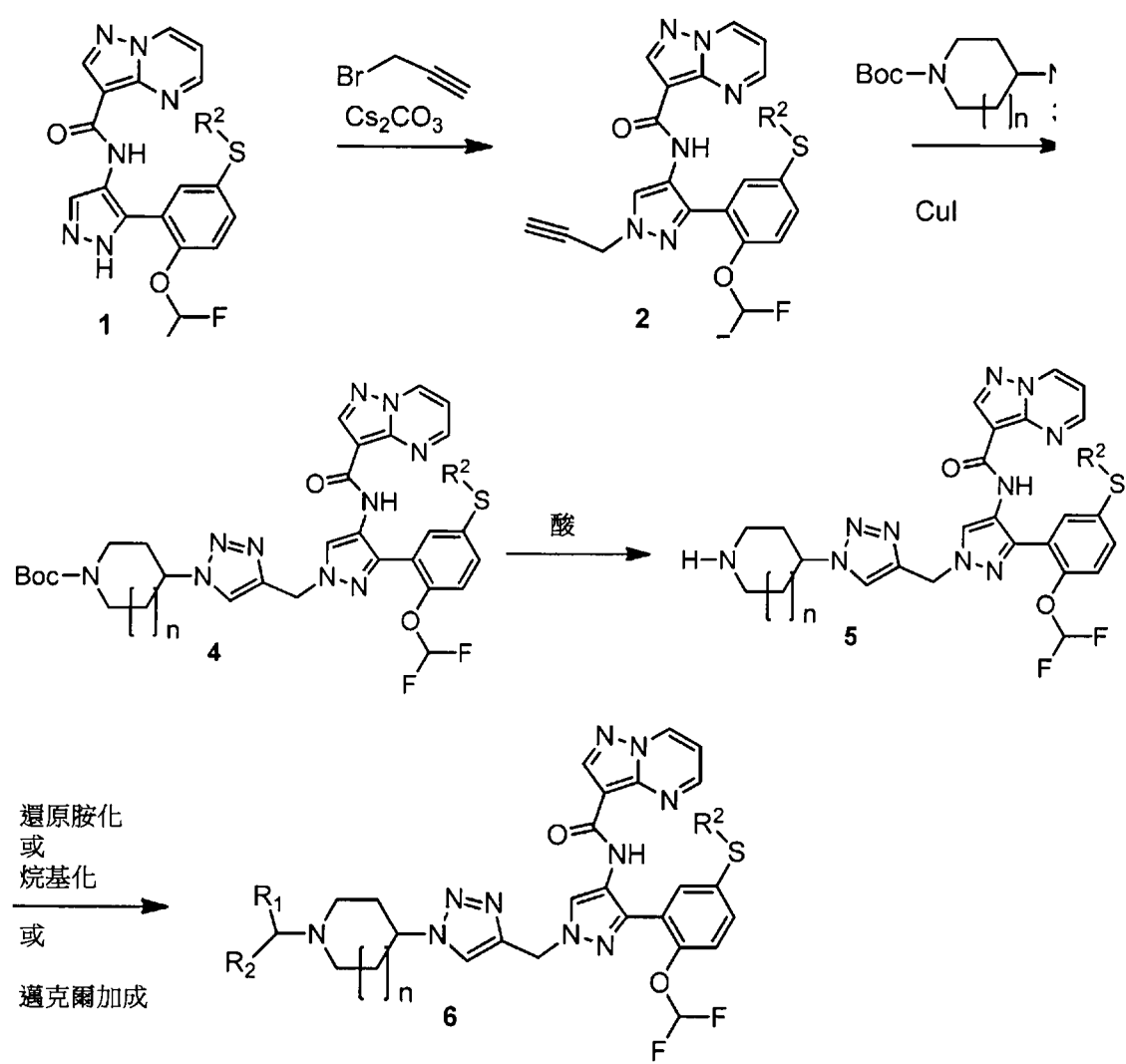
類型3之化合物可藉由使類型1之化合物與邁克爾受體(諸如化合物2)在鹼存在下反應，接著在酸性條件下移除保護基獲得。類型3之化合物與合適親電試劑(在還原胺化之情況下，亦添加還原劑)反應製備類型4之化合物。

反應流程12



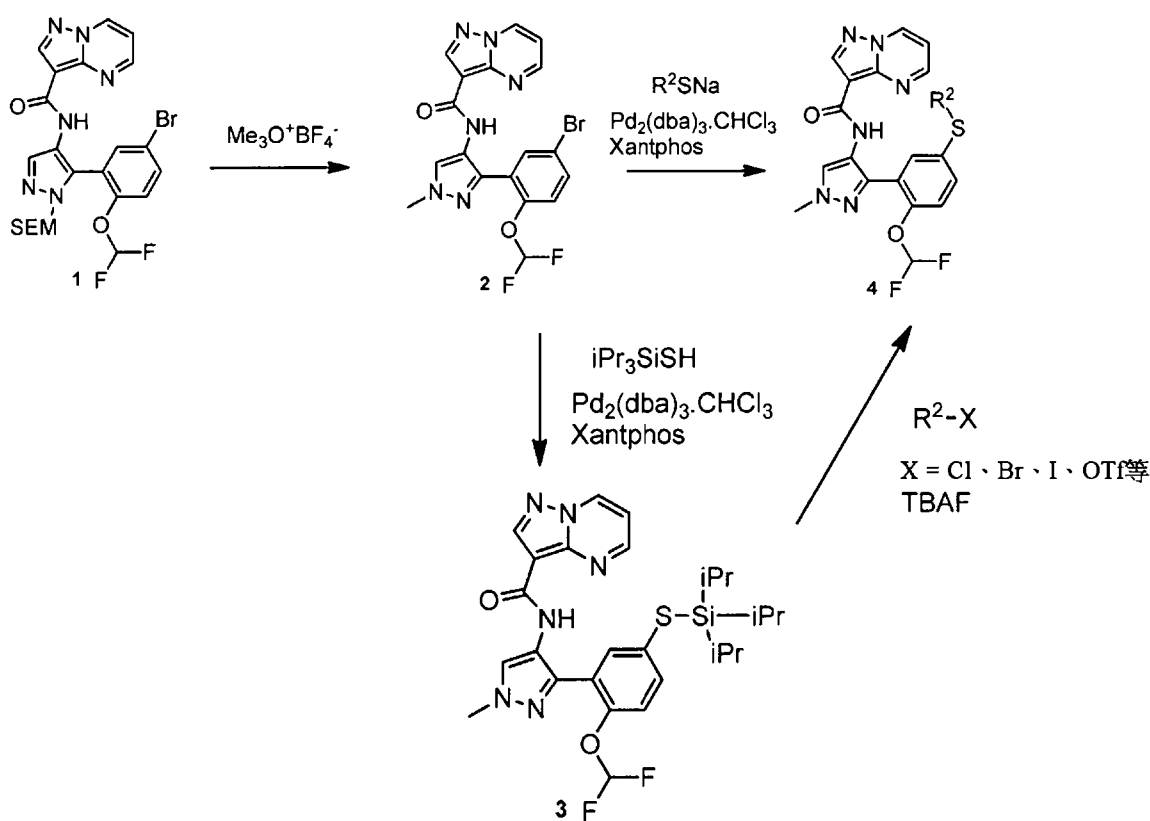
如流程12中展示，類型2之化合物可藉由類型1之化合物與丙炔鹵化物在鹼存在下反應獲得。2與疊氮化合物(諸如3)在添加劑(諸如碘化銅)存在下反應製備三唑，諸如4。4與硫醇鹽在鈀催化劑及膦配體存在下反應製備類型5之化合物。在酸性條件下移除保護基，接著經暴露之胺與合適親電試劑(在還原胺化之情況下，亦添加還原劑)反應製備類型6之化合物。

反應流程13



如流程13中展示，類型2之化合物可藉由類型1之化合物與丙炔鹵化物在鹼存在下反應獲得。2與疊氮化合物(諸如3)在添加劑(諸如碘化銅)存在下反應製備三唑，諸如4。在酸性條件下移除4中存在之保護基，接著經暴露之胺與合適親電試劑(在還原胺化之情況下，亦添加還原劑)反應製備類型6之化合物。

反應流程14



如流程14中展示，類型2之化合物可藉由使類型1之化合物與四氟硼酸三甲基氧鎢反應獲得。類型4之化合物可藉由在合適鈀催化劑及膦配體存在下將化合物(諸如2)暴露於硫醇鹽獲得。替代地，化合物2可經矽烷保護之硫醇在合適鈀催化劑及膦配體存在下處理以製備類型3之化合物。3用烷基鹵化物或烷基鹵化物等效物在氟源(TBAF)存在下處理可製備類型4之化合物。

應瞭解當合適官能基存在時，用於製備之各種式之化合物或任何中間物可藉由一或多種標準合成方法採用縮合、取代、氧化、還原或裂解反應進一步衍生出。特定取代方法包括習知烷基化、芳基化、雜芳基化、醯化、磺醯化、鹵化、硝化、甲醯化及偶合程序。

在另一實例中，一級胺或二級胺基可藉由醯化轉換成醯胺基團(-NHCOR'或-NRCOR')。醯化可藉由與合適酸鹵化物在鹼(諸如三乙胺)存在下於合適溶劑(諸如二氯甲烷)中反應或藉由與合適羧酸在適合偶合劑

(諸如HATU六氟磷酸 (O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄)存在下於合適溶劑(諸如二氯甲烷)中反應實現。類似地，胺基可藉由與合適磺醯基氯化物在適合鹼(諸如三乙胺)存在下於合適溶劑(諸如二氯甲烷)中反應轉換成磺醯胺基團(-NH₂SO₂R'或-NR''SO₂R')。一級或二級胺基可藉由與合適異氰酸酯在適合鹼(諸如三乙胺)存在下於合適溶劑(諸如二氯甲烷)中反應轉換成脲基團(-NHCONR'R''或-NRCONR'R'')。

胺(-NH₂)可藉由還原硝基(-NO₂)基團，例如藉由使用例如氫氣在金屬催化劑(例如載體(諸如碳)上之鈀)存在下在溶劑(諸如乙酸乙酯或醇(例如甲醇))中進行催化氫化獲得。替代地，轉換可藉由使用例如金屬(例如錫或鐵)在酸，諸如鹽酸存在下化學還原進行。

在另一實例中，胺(-CH₂NH₂)基團可藉由還原腈(-CN)，例如藉由使用例如氫氣在金屬催化劑(例如載體(諸如碳)上之鈀或雷式鎳(Raney nickel))存在下於溶劑(諸如醚，例如環醚，諸如四氫呋喃)中在合適溫度，例如約-78°C至溶劑之回流溫度下進行催化氫化獲得。

在另一實例中，胺(-NH₂)基團可藉由將羧酸基團(-CO₂H)轉化成對應醯基疊氮化合物(-CON₃)，庫爾提斯重組(Curtius rearrangement)且水解所得異氰酸酯(-N=C=O)獲得。

醛基團(-CHO)可藉由還原胺化採用胺及硼氫化物(例如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉)於溶劑(諸如鹵化烴(例如二氯甲烷)或醇(諸如乙醇))中轉換成胺基(-CH₂NR'R'')，其中必需在酸(諸如乙酸)存在下在約環境溫度下。

在另一實例中，醛基團可藉由使用維蒂希或沃茲沃茨-埃蒙斯反應(Wittig or Wadsworth-Emmons reaction)使用合適磷烷或膦酸酯在熟習此

項技術者已知之標準條件下轉換成烯基(-CH=CHR')。

醛基團可藉由使用氫化二異丁基鋁於合適溶劑，諸如甲苯中還原酯基團(諸如-CO₂Et)或腈(-CN)獲得。替代地，醛基團可藉由使用熟習此項技術者已知之任何適合之氧化劑氧化醇基團獲得。

酯基團(-CO₂R')可藉由視R性質而定酸催化或鹼催化之水解轉換成對應酸基(-CO₂H)。若R為第三丁基，則酸催化之水解可例如藉由用有機酸(諸如三氟乙酸)於水性溶劑中處理，或藉由用無機酸(諸如鹽酸)於水性溶劑中處理實現。

羧酸基團(-CO₂H)可藉由與合適胺在適合偶合劑，諸如HATU存在下於合適溶劑，諸如二氯甲烷中反應轉換成醯胺(CONHR'或-CONR'R'')。

在另一實例中，羧酸可藉由一個碳(亦即-CO₂H至-CH₂CO₂H)藉由轉化成對應酸氯化物(-COCl)接著阿恩特-艾斯特爾特合成(Arndt-Eistert synthesis)同系化。

在另一實例中，-OH基團可藉由使用例如錯合物金屬氫化物，諸如氫化鋰鋁於二乙醚或四氫呋喃中，或硼氫化鈉於溶劑(諸如甲醇)中還原而自對應酯(例如-CO₂R')或醛(-CHO)產生。替代地，醇可藉由使用例如氫化鋰鋁在溶劑，諸如四氫呋喃中，或藉由使用硼烷在溶劑，諸如四氫呋喃中還原對應酸(-CO₂H)來製備。

醇基團可使用熟習此項技術者已知之條件轉換成脫離基，諸如鹵素原子或磺醯基氧基，諸如烷基磺醯基氧基，例如三氟甲基磺醯基氧基或芳基磺醯基氧基，例如對-甲苯磺醯基氧基。舉例而言，醇可與硫醯基氯化物在鹵化烴(例如二氯甲烷)中反應，得到對應氯化物。鹼(例如三乙胺)亦可用於反應。

在另一實例中，醇、苯酚或醯胺基團可藉由在溶劑，諸如四氫呋喃中在膾，例如三苯膾及活化因子，諸如偶氮二甲基二乙酯、偶氮二甲基二異丙酯或偶氮二甲基二甲酯存在下將苯酚或醯胺與醇偶合來烷基化。替代地，烷基化可藉由使用適合鹼(例如氫化鈉)去質子化接著連續添加烷化劑(諸如烷基鹵化物)實現。

化合物中芳族鹵素取代基可藉由用鹼，例如鋰鹼，諸如正丁基或第三丁基鋰視情況在低溫，例如約-78°C下在溶劑，諸如四氫呋喃中處理，且隨後用親電試劑淬滅以引入所需取代基來進行鹵素-金屬交換。因此，舉例而言，甲醯基可藉由使用*N,N*-二甲基甲醯胺作為親電試劑引入。芳族鹵素取代基可替代地經受金屬(例如鈀或銅)催化之反應以引入例如酸、酯、氰基、醯胺、芳基、雜芳基、烯基、炔基、硫基或胺基取代基。可採用之適合程序包括藉由Heck、Suzuki、Stille、Buchwald或Hartwig所描述之彼等程序。

芳族鹵素取代基亦可在與合適親核試劑，諸如胺或醇反應之後經歷親核置換。有利地，此類反應可在高溫下在微波輻射存在下進行。

分離方法

在例示性流程中之每一者中，使反應產物彼此分離或自起始材料分離可為有利的。各步驟或系列步驟之所需產物藉由此項技術中常見的技術分離或純化(在下文中分離)至所需程度之均質性。通常此類分離涉及自溶劑或溶劑混合物多相萃取、結晶或研磨，蒸餾、昇華或層析。層析可涉及任何數量之方法，包括例如：反相及正相；尺寸排阻；離子交換；超臨界流體；高壓、中壓及低壓液相層析方法及裝置；小規模分析；模擬移動床(SMB)及製備型薄層或厚層層析以及小規模薄層及急驟層析之技術。

另一類別之分離方法涉及用所選擇試劑處理混合物，該試劑結合至所要產物、未反應之起始材料、反應副產物或其類似物或使得可以其他方式分離該等物質。此類試劑包括吸附劑或吸收劑，諸如活性碳、分子篩、離子交換介質或其類似物。替代地，在鹼性材料之情形下，該等試劑可為酸，在酸性物質之情形下可為鹼，可為結合試劑，諸如抗體、結合蛋白，選擇性螯合劑，諸如冠醚，液體/液體離子萃取試劑(LIX)或其類似物。

選擇分離之合適方法取決於所涉及材料之性質。例示性分離方法包括蒸餾及昇華中之沸點及分子量、層析中存在或不存在極性官能基、多相萃取中酸性及鹼性介質中材料之穩定性及其類似方法。熟習此項技術者將應用最可能的技術以達成所需分離。

非對映異構混合物可基於其物理化學差異藉由熟習此項技術者所熟知之方法(諸如藉由層析或分步結晶)分離成其個別非對映異構體。對映異構體可如下分離：藉由與適當光學活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或莫舍氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反應將對映異構混合物轉化為非對映異構混合物，分離非對映異構體且將個別非對映異構體轉化(例如水解)為相應之純對映異構體。另外，一些本發明化合物可為滯轉異構體(例如經取代之聯芳基)且視為本發明之一部分。對映異構體亦可藉由使用對掌性HPLC管柱或超臨界流體層析分離。

實質上不含其立體異構體之單一立體異構體(例如對映異構體)可藉由使用諸如形成非對映異構體之方法使用光學活性解析劑對外消旋混合物進行解析來獲得(Eliel, E. 及 Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994 ; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., 113(3):283-302 (1975))。本發明之對掌性化合物的外

消旋混合物可藉由任何適合方法分離(separated及isolated)，包括：(1)與對掌性化合物形成離子性非對映異構鹽且藉由分步結晶或其他方法分離，(2)與對掌性衍生試劑形成非對映異構化合物，分離非對映異構體且轉化為純立體異構體，及(3)在對掌性條件下直接分離實質上純或增濃之立體異構體。參看：「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology」, Irving W. Wainer編, Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

可藉由使對映異構純對掌性鹼(諸如馬錢子鹼(brucine)、奎寧、麻黃素、番木鱉鹼、 α -甲基- β -苯乙胺(安非他明(amphetamine))及其類似鹼)與攜帶酸性官能基之不對稱化合物(諸如羧酸及磺酸)反應形成非對映異構鹽。可藉由分步結晶或離子層析誘導非對映異構鹽分離。為分離胺基化合物之光學異構體，添加對掌性羧酸或磺酸(諸如樟腦磺酸、酒石酸、杏仁酸或乳酸)可形成非對映異構鹽。

替代地，待解析之受質與對掌性化合物之一種對映異構體反應形成非對映異構對(Eliel, E. 及 Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, 第322頁)。可藉由使不對稱化合物與對映異構純對掌性衍生試劑(諸如薄荷基衍生物)反應形成非對映異構化合物，隨後分離非對映異構體且水解獲得純或增濃對映異構體。測定光學純度之方法涉及製備外消旋混合物之對掌性酯，諸如在鹼存在下製備薄荷基酯，例如(-)氯甲酸薄荷酯，或莫舍氏酯乙酸 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯酯(Jacob, J. Org. Chem. 47:4165 (1982))，且針對兩種滯轉異構對映異構體或非對映異構體之存在對NMR光譜進行分析。穩定的滯轉異構化合物之非對映異構體可藉由在用於分離滯轉異構萘基-異喹啉

(WO 96/15111，以引用之方式併入本文中)之方法之後進行正相及反相層析法分離(separated及isolated)。藉由方法(3)，兩種對映異構體之外消旋混合物可藉由層析法使用對掌性固定相分離(Chiral Liquid Chromatography W. J. Lough編, Chapman and Hall, New York, (1989)；Okamoto, J. of Chromatogr. 513:375-378 (1990))。可藉由用於辨別其他具有不對稱碳原子之對掌性分子的方法(諸如旋光及圓形二色性)來辨別增濃或純化對映異構體。可藉由x射線結晶學測定對掌性中心及對映異構體之絕對立體化學性。

用於其合成之位置異構體及中間物可藉由諸如NMR及分析HPLC之表徵方法觀測到。對於相互轉化之能量障壁足夠高的某些化合物，E及Z異構體可例如藉由製備型HPLC分離。

醫藥組合物及投與

本發明關注之化合物為JAK激酶抑制劑，諸如JAK1抑制劑，且適用於治療數種疾病，例如發炎性疾病，諸如哮喘。

因此，另一實施例提供含有本發明化合物，諸如式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物或藥劑，以及使用本發明化合物製備此類組合物及藥劑之方法。

在一實例中，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由在環境溫度下在合適pH下且以所需純度伴隨以所採用之劑量及濃度的生理學上可接受之載劑，亦即對接受者無毒的載劑混合成蓋倫投藥劑型(galenical administration form)來調配。調配物之pH主要取決於化合物之特定用途及濃度，但通常為約3至約8範圍內的任何數值。在一個實例中，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在乙酸鹽緩衝液中在pH 5下調

配。在另一實施例中，本發明化合物，諸如式(00A)之化合物為無菌的。化合物可(例如)以固體或非晶形組合物形式、以凍乾調配物或水溶液形式儲存。

以與良好醫學實踐相符之方式調配、給藥及投與組合物。在此情形下，考慮因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病況、病症之病因、藥劑遞送部位、投與方法、投與時程及醫學從業者已知之其他因素。

應理解針對任何特定患者之特異性劑量水準將取決於多種因素，包括所採用特異性化合物之活性、年齡、體重、整體健康、性別、膳食、投與時間、投藥途徑、排泄速率、藥物組合及進行治療之特定疾病的嚴重性。如醫藥領域中所要求，給藥之最佳劑量水準及頻率將藉由臨床試驗測定。一般而言，經口投與之日劑量將以單一或分次劑量形式處於約0.001毫克/千克人類體重至約100毫克/千克人類體重，常常0.01 mg/kg至約50 mg/kg，例如0.1 mg/kg至10 mg/kg範圍內。一般而言，用於吸入投與之日劑量將以單一或分次劑量形式處於約0.1微克/千克人類體重至約1毫克/千克人類體重，較佳0.1 µg/kg至50 µg/kg範圍內。另一方面，在一些情況下，可必需使用超出此等限制之劑量。

本發明化合物，諸如式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由任何適合之方式投與，包括經口、局部(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道、經皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內、吸入及硬膜外及鼻內以及若局部治療需要，病灶內投與。非經腸輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。在一些實施例中，採用吸入投與。

本發明化合物，諸如式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可呈

任何便利的投與形式投與，例如錠劑、粉末、膠囊、口含錠、顆粒劑、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧、蒸氣、栓劑、凝膠、乳液貼片等。此類組合物可含有醫藥製劑中習知的組分，例如稀釋劑(例如葡萄糖、乳糖或甘露糖醇)、載劑、pH改質劑、緩衝劑、甜味劑、膨化劑、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避光劑、助滑劑、處理助劑、著色劑、芳香劑、調味劑、其他已知的添加劑以及其他活性劑。

適合的載劑及賦形劑已為熟習此項技術者所熟知且詳細描述於(例如)Ansel, Howard C.,等人，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R.,等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005中。舉例而言，載劑包括如一般熟習此項技術者已知的溶劑、分散介質、包衣、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗微生物劑、抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、凝膠、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料(諸如材料)及其組合(參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第1289頁-第1329頁, 1990)。除了在任何習知載劑與活性成份不相容的情況下之外，涵蓋其在治療或醫藥組合物中之用途。例示性賦形劑包括磷酸二鈣、甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂或其組合。視是否應呈固體、液體或噴霧劑形式投與，且此類投與途徑是否需要為無菌的而定，醫藥組合物可包含不同類型之載劑或賦形劑。

舉例而言，用於經口投與之錠劑及膠囊可呈單位劑量呈現形式，且可含有習知賦形劑，諸如黏合劑，例如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨糖醇、黃蓍或聚乙烯-吡咯啉酮；填充劑，例如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鈣、山梨糖醇或甘胺酸；製錠潤滑劑，例如硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇或二氧化矽；崩解劑，例如馬鈴薯澱粉；或可接受之濕潤劑，諸如月桂基硫酸鈉。可根據一般醫藥學實踐中熟知之方法將錠劑包覆包衣。口服液體製劑可呈(例如)水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿劑或酏劑形式，或可呈用於在使用之前經水或其他適合之媒劑復原之乾燥產品。此類液體製劑可含有習知添加劑，諸如懸浮劑，例如山梨糖醇、糖漿、甲基纖維素、葡萄糖糖漿、明膠氫化之可食用脂肪；乳化劑，例如卵磷脂、脫水山梨糖醇單油酸酯或阿拉伯膠；非水性媒劑(其可包括可食用油)，例如杏仁油、椰子油分離物、油性酯，諸如丙三醇、丙二醇或乙醇；防腐劑，例如對-羥基苯甲酸甲酯或對-羥基苯甲酸丙酯或山梨酸；及(若需要)習知調味劑或著色劑。

對於局部皮膚應用，化合物可製成乳膏、乳液或軟膏。可用於藥物之乳膏或軟膏調配物為此項技術中熟知的習知調配物，例如如製藥學之標準教科書，諸如英國藥典(British Pharmacopoeia)中所描述。

本發明化合物，諸如式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可經調配為例如鼻用噴霧劑或乾燥粉末或噴霧吸入劑用於吸入。對於藉由吸入遞送，化合物通常呈微米粒子形式，其可藉由多種技術製備，包括噴霧乾燥、凍結乾燥及微米尺寸化。噴霧劑產生可使用例如壓力驅動噴射霧化器或超音波霧化器，諸如藉由使用推進劑驅動定劑量噴霧劑或利用例如吸入膠囊或其他「乾燥粉末」遞送系統的無推進劑投與微米化化合物進行。

藉助於實例，本發明之組合物可呈懸浮液形式製備用於利用噴霧器遞送或呈含噴霧劑之液體推進劑形式製備例如用於加壓定劑量吸入器(PMDI)。適用於PMDI之推進劑為熟習此項技術者所熟知，且包括CFC-12、HFA-134a、HFA-227、HCFC-22 (CCl₂F₂)及HFA-152 (CH₄F₂及異丁烷)。

在一些實施例中，本發明之組合物係呈乾燥粉末形式用於使用乾燥粉末吸入器(DPI)遞送。諸多類型之DPI為吾人所知。

用於藉由投與遞送之微米粒子可利用有助於遞送及釋放之賦形劑調配。舉例而言，在乾燥粉末調配物中，微米粒子可利用有助於自DPI流入肺中之較大載體粒子調配。適合的載體粒子為吾人所知，且包括乳糖粒子；其可具有例如大於90 μm之質量中值空氣動力學直徑。

在噴霧劑類調配物之情況下，實例為：

本發明化合物*	24毫克/罐
卵磷脂，NF液體濃度	1.2毫克/罐
三氯氟甲烷，NF	4.025公克/罐
二氯二氟甲烷，NF	12.15公克/罐。

*諸如式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

化合物，諸如式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可如所描述視所用吸入器系統而定給藥。除了該化合物以外，投與形式亦可另外含有如上文所描述之賦形劑或例如推進劑(例如在定量噴霧劑之情況下氟利根(Frigen))、表面活性物質、乳化劑、穩定劑、防腐劑、調味劑、填充劑(例如在粉末吸入器之情況下乳糖)或(若適宜)其他活性化合物。

出於吸入之目的，大量系統可供使用，利用該等系統可使用適合於

患者之吸入技術產生且投與最佳粒徑之噴霧劑。除了使用適配器(間隔件、擴張器)及梨形容器(例如Nebulator®、Volumatic®)以及發射噴霧之自動裝置用於定量噴霧劑以外，尤其在粉末吸入器之情況下，大量技術方案可供使用(例如Diskhaler®、Rotadisk®、Turbohaler®或例如如以引用之方式併入本文中的美國專利第5,263,475號中所描述之吸入器)。另外，本發明化合物，諸如式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在多腔室裝置中遞送，由此允許遞送組合藥劑。

化合物，諸如式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可在無菌介質中非經腸投與。視所使用之媒劑及濃度而定，化合物可懸浮或溶解於媒劑中。有利地，諸如局部麻醉劑、防腐劑及緩衝劑之佐劑可溶解於媒劑中。

靶向吸入之藥物遞送

最近已有文獻綜述用於藉由局部(吸入)投與遞送至肺的藥物之最佳化法(Cooper, A. E.等人Curr. Drug Metab. 2012, 13, 457-473)。由於受到遞送裝置之限制，吸入藥物之劑量很可能在人類中較低(大約<1毫克/天)，因此需要高度強效分子。對於指定經由乾燥粉末吸入遞送之化合物，亦要求能夠產生尺寸可微米化至1-5 μm 的結晶形式之化合物。另外，化合物需要在肺中在一段指定時間期內維持足夠濃度，以使能夠發揮所需持續時間之藥理學效應，且對於不希望受到全身性抑制的藥理學靶物則將具有較低的全身暴露量。肺本身對大分子(蛋白質、胜肽)以及伴隨較短肺半衰期之小分子均具有高度通透性，因此必需經由修釋化合物之一或多個特徵而使肺吸收率減弱：膜通透性最小化、降低溶解速率、或將一定程度鹼性引入化合物中，以增強對富含磷脂肺組織之結合或經由在酸性亞

細胞區室中捕獲諸如溶酶體(pH 5)。因此，在一些實施例中，本發明化合物展現此等特徵中之一或多者。

利用傑納斯激酶抑制劑之治療方法及其用途

本發明化合物，諸如式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽抑制傑納斯激酶，諸如JAK1激酶之活性。舉例而言，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽藉由JAK1激酶以及STAT介導產生細胞因子，而抑制信號轉導及轉錄活化因子(STAT)之磷酸化。本發明化合物適用於經由細胞因子路徑，諸如IL-6、IL-15、IL-7、IL-2、IL-4、IL-9、IL-10、IL-13、IL-21、G-CSF、IFN α 、IFN β 或IFN γ 路徑而抑制細胞中之JAK1激酶活性。因此，在一個實施例中，提供一種使細胞與式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸以抑制細胞中傑納斯激酶活性(例如JAK1活性)的方法。

化合物可用於治療由異常的IL-6、IL-15、IL-7、IL-2、IL-4、IL-9、IL-10、IL-13、IL-21、G-CSF、IFN α 、IFN β 或IFN γ 細胞因子信號傳導驅動之免疫病症。

因此，一個實施例包括式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法。

在一些實施例中，提供式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療發炎疾病。進一步提供式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供治療發炎疾病，諸如哮喘用之藥物。亦提供式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療發炎疾病，諸如哮喘。

另一實施例包括一種預防、治療或減輕對抑制患者中傑納斯激酶活

性(諸如JAK1激酶活性)起反應的疾病或病況(諸如哮喘)嚴重性的方法。該方法可包括向患者投與治療有效量之式(00A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。在一個實施例中，對抑制傑納斯激酶，諸如JAK1激酶起反應的疾病或病況為哮喘。

在一個實施例中，該疾病或病況為癌症、中風、糖尿病、肝腫大、心血管疾病、多發性硬化症、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、囊腫性纖維化、病毒性疾病、自身免疫疾病、動脈粥樣硬化、再狹窄、牛皮癬、類風濕性關節炎、發炎性腸病、哮喘、過敏性病症、發炎、神經病症、激素相關疾病、與器官移植相關病況(例如移植排斥)、免疫缺乏病症、破壞性骨骼病症、增殖性病症、感染性疾病、與細胞死亡相關病況、凝血酶誘導之血小板凝集、肝病、涉及T細胞活化之病理學免疫病況、CNS病症或骨髓增生病症。

在一個實施例中，發炎疾病為類風濕性關節炎、牛皮癬、哮喘、發炎性腸病、接觸性皮炎或延遲過敏性反應。在一個實施例中，自體免疫疾病為類風濕性關節炎、狼瘡或多發性硬化症。

在一個實施例中，癌症為乳房癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、睪丸癌、陰莖癌、泌尿生殖道癌、精原細胞瘤、食道癌、喉癌、胃癌、胃部癌、腸胃癌、皮膚癌、角化棘皮瘤、濾泡性癌瘤、黑素瘤、肺癌、小細胞肺癌瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、肺之鱗狀癌瘤、結腸癌、胰腺癌、甲狀腺癌、乳頭狀癌、膀胱癌、肝癌、膽通道癌、腎臟癌、骨癌、骨髓病症、淋巴病症、毛細胞癌、頰腔癌及咽(口部)癌、唇癌、舌癌、口腔癌、唾液腺癌、咽癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、腎癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、大腸癌、子宮內膜癌、子宮癌、腦癌、中樞神

經系統癌、腹膜之癌症、肝細胞癌症、頭癌、頸癌、霍奇金氏癌或白血病。

在一個實施例中，疾病為骨髓增生病症。在一個實施例中，骨髓增生病症為真性紅血球增多症、原發性血小板增多、骨髓纖維化或慢性骨髓性白血病(CML)。

另一實施例包括式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療本文所描述之疾病(例如發炎病症、免疫病症或癌症)用之藥物。在一個實施例中，本發明提供一種藉由靶向抑制JAK激酶(諸如JAK1)而治療如本文所描述之疾病或病況(例如發炎病症、免疫病症或癌症)的方法。

組合療法

化合物可單獨或與其他藥劑組合採用以用於治療。醫藥組合物或給藥方案之第二化合物通常對本發明化合物具有互補活性，使得其不會不利地影響彼此。此類藥劑宜以可有效達成預定目的之量組合存在。化合物可呈整體醫藥組合物形式一起投與或分開投與，且當分開投與時，此可同時或依序進行。此類依序投與可在時間上接近或相距較遠。

舉例而言，其他化合物可與式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合用於預防或治療發炎性疾病，諸如哮喘。用於組合療法之適合治療劑包括(但不限於)：腺苷A2A受體拮抗劑；抗感染劑；非類固醇糖皮質激素受體(GR受體)促效劑；抗氧化劑； β 2腎上腺素受體促效劑；CCR1拮抗劑；趨化激素拮抗劑(非CCR1)；皮質類固醇；CRTh2拮抗劑；DP1拮抗劑；甲醯基胜肽受體拮抗劑；組蛋白脫乙酰基酶活化因子；氯化物通道hCLCA1阻斷劑；上皮鈉通道阻斷劑(ENAC阻斷劑)；細胞間黏附分子1阻

斷劑(ICAM阻斷劑)；IKK2抑制劑；JNK抑制劑；環加氧酶抑制劑(COX抑制劑)；脂肪加氧酶抑制劑；白三烯受體拮抗劑；雙重 β 2腎上腺素受體促效劑/M3受體拮抗劑(MABA化合物)；MEK-1抑制劑；髓過氧化酶抑制劑(MPO抑制劑)；葶毒鹼拮抗劑；p38 MAPK抑制劑；磷酸二酯酶PDE4抑制劑；磷脂酰肌醇3-激酶 δ 抑制劑(PI3-激酶 δ 抑制劑)；磷脂酰肌醇3-激酶 γ 抑制劑(PI3-激酶 γ 抑制劑)；過氧化物酶體增殖劑活化受體促效劑(PPAR γ 促效劑)；蛋白酶抑制劑；視黃酸受體調節劑(RAR γ 調節劑)；斯達汀(statin)；血栓素拮抗劑；TLR7受體促效劑；或血管擴張劑。

另外，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與以下組合：(1) 皮質類固醇，諸如阿氯米松(alclometasone)、二丙酸酯、阿洛米松(amelometasone)、倍氯米松二丙酸酯(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budesonide)、布替可特丙酸酯(butixocort propionate)、百索奈德(biclesonide)、布拉貝他索丙酸酯(blobetasol propionate)、去異丁酸酯環索奈德(desisobutyrylciclesonide)、地塞米松(dexamethasone)、艾潑諾酯(dtiprednol dicloacetate)、丙酮化氟新龍(flucinolone acetonide)、氟替卡松糠酸酯(fluticasone furoate)、氟替卡松丙酸酯(fluticasone propionate)、氯替潑諾(loteprednol etabonate)(局部)或莫米松糠酸酯(mometasone furoate)；(2) β 2-腎上腺素受體促進劑，諸如羥甲異丁腎上腺素、舒喘寧(albuterol)、間羥叔丁腎上腺素、非諾特羅(fenoterol)、比托特羅(bitolterol)、卡布特羅(carbuterol)、克侖特羅(clenbuterol)、吡布特羅(pirbuterol)、瑞莫特羅(rimoterol)、間羥叔丁腎上腺素、喘速寧(tretoquinol)、妥布特羅(tulobuterol)，及長效 β 2-腎上腺素受體促進劑，諸如間羥異丙腎上腺素、異丙基腎上腺素、異丙腎上腺素、沙美特羅

(salmeterol)、茛達特羅(indacaterol)、福莫特羅(formoterol)(包括福莫特羅反丁烯二酸酯)、阿福莫特羅(arformoterol)、卡莫特羅(carmoterol)、阿貝帝特羅(abediterol)、威蘭特羅三苯乙酸酯(vilanterol trifenate)、歐拉達特羅(olodaterol)；(3)皮質類固醇/長效 β 2促效劑組合產品，諸如沙美特羅/氟替卡松丙酸酯(Advair®，亦銷售為Seretide®)、福莫特羅/布地奈德(Symbicort®)、福莫特羅/氟替卡松丙酸酯(Flutiform®)、福莫特羅/環索奈德、福莫特羅/莫米松糠酸酯、茛達特羅/莫米松糠酸酯、威蘭特羅三苯乙酸酯/氟替卡松糠酸酯或阿福莫特羅/環索奈德；(4)抗膽鹼激導性劑，例如蕁毒鹼-3 (M3)受體拮抗劑，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)、阿地銨(aclidinium)(LAS-34273)、溴化格隆銨(glycopyrronium bromide)、溴化蕁地溴銨(umeclidinium bromide)；(5) M3-抗膽鹼激導性劑/ β 2-腎上腺素受體促效劑組合產品，諸如威蘭特羅/蕁地溴銨(Anoro® Ellipta®)、歐拉達特羅/噻托溴銨、溴化格隆銨/茛達特羅(Ultibro®，亦銷售為Xoterna®)、非諾特羅氫溴酸鹽/異丙托溴銨(Berodual®)、舒喘寧硫酸酯/異丙托溴銨(Combivent®)、福莫特羅反丁烯二酸酯/格隆溴銨或溴化阿地銨/福莫特羅；(6)雙重藥理學M3-抗膽鹼激導性劑/ β 2-腎上腺素受體促進劑，諸如貝他芬特羅丁二酸酯(batefenterol succinate)、AZD-2115或LAS-190792；(7)白三烯調節劑，例如白三烯拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)、紮魯司特(zafirulast)或普魯司特(pranlukast)，或白三烯生物合成抑制劑，諸如齊留通(zileuton)，或LTB4拮抗劑，諸如阿美盧班(amelubant)，或FLAP抑制劑，諸如非波納朋(fiboflapon)、GSK-2190915；(8)磷酸二酯酶-IV (PDE-IV)抑制劑(經口或吸入)，諸如羅氟司特(roflumilast)、西洛司特

(cilomilast)、奧利司特(oglemilast)、洛利普南(rolipram)、替托司特(tetomilast)、AVE-8112、瑞萬司特(revamilast)、CHF 6001；(9)抗組織胺，例如選擇性組胺-1 (H1) 受體拮抗劑，諸如菲索芬那定(fexofenadine)、斯特林(citirizine)、氯雷他定(loratidine)或阿司咪唑(astemizole)，或雙重H1/H3受體拮抗劑，諸如GSK 835726或GSK 1004723；(10)止咳劑，諸如可待因(codeine)或右美芬(dextramorphane)；(11)黏液溶解劑，例如N-乙醯基半胱胺酸或福多司坦(fudostein)；(12)除痰劑/黏液促動調節劑，例如胺溴素(ambroxol)、高張溶液(例如鹽水或甘露糖醇)或界面活性劑；(13)黏液溶解劑，例如重組人類脫氧核糖核酸酶I (去氧核糖酶- α 及rhDNase)或螺殺菌素(helicidin)；(14)抗生素，例如阿奇黴素(azithromycin)、托普黴素(tobramycin)或安曲南(aztreonam)；(15)非選擇性COX-1/COX-2抑制劑，諸如布洛芬(ibuprofen)或酮基布洛芬(ketoprofen)；(16) COX-2抑制劑，諸如塞內昔布(celecoxib)及羅非考昔(rofecoxib)；(17) VLA-4拮抗劑，諸如描述於各自以引用之方式併入本文中的WO97/03094及WO97/02289中之彼等拮抗劑；(18) TACE抑制劑及TNF- α 抑制劑，例如抗TNF單株抗體，諸如Remicade®及CDP-870以及TNF受體免疫球蛋白分子，諸如Enbrel®；(19)基質金屬蛋白酶之抑制劑，例如MMP-12；(20)人類嗜中性白血球彈性蛋白酶抑制劑，諸如BAY-85-8501或描述於各自以引用之方式併入本文中的WO2005/026124、WO2003/053930及WO06/082412中之彼等抑制劑；(21) A2b拮抗劑，諸如描述於以引用之方式併入本文中的WO2002/42298中之彼等拮抗劑；(22)趨化細胞素受體功能之調節劑，例如CCR3及CCR8之拮抗劑；(23)調整其他前列腺素受體作用的化合物，例

如血栓素A₂拮抗劑；DP1拮抗劑，諸如拉羅皮蘭(laropiprant)或阿薩皮蘭(asapiprant)CRTH2拮抗劑，諸如OC000459、非維蘭特(fevipiprant)、ADC 3680或ARRY 502；(24) PPAR促效劑，包括PPAR α促效劑(諸如非諾貝特(fenofibrate))、PPAR δ促效劑、PPAR γ促效劑，諸如吡格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)及巴拉列酮(balaglitazone)；(25) 甲基黃嘌呤，諸如茶鹼或胺茶鹼，及甲基黃嘌呤/皮質類固醇組合，諸如茶鹼/布地奈德、茶鹼/氟替卡松丙酸酯、茶鹼/環索奈德、茶鹼/莫米松糠酸酯及茶鹼/倍氯米松二丙酸酯；(26) A2a促效劑，諸如描述於EP1052264及EP1241176中之彼等促效劑；(27) CXCR2或IL-8拮抗劑，諸如AZD-5069、AZD-4721、達尼日辛(danirixin)；(28) IL-R信號傳導調節劑，諸如kineret及ACZ 885；(29) MCP-1拮抗劑，諸如ABN-912；(30) p38 MAPK抑制劑，諸如BCT197、JNJ49095397、洛嗎莫德(losmapimod)或pH-797804；(31) TLR7受體促效劑，諸如AZD 8848；(32) PI3-激酶抑制劑，諸如RV1729或GSK2269557。

在一些實施例中，式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥物組合使用，例如抗過度增殖劑、抗癌劑、細胞生長抑制劑、細胞毒性劑、抗發炎劑或化學治療劑，諸如揭示於以引用之方式併入本文中的美國公開案申請案第2010/0048557號中之彼等藥劑。式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可亦與如此項技術中已知的放射療法或手術組合使用。

製品

另一實施例包括用於治療對抑制傑納斯激酶(諸如JAK1激酶)起反應之疾病或病症的製品(例如套組)。套組可包含：

(a) 包含式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的第一醫藥組合物；及

(b) 使用說明書。

在另一實施例中，套組進一步包含：

(c) 第二醫藥組合物，諸如包含如上文所描述之治療用藥劑，諸如用於治療發炎病症之藥劑或化學治療劑的醫藥組合物。

在一個實施例中，說明書描述向有需要之患者同時、依序或分開投與該等第一及第二醫藥組合物。

在一個實施例中，第一及第二組合物含於分開的容器中。在另一實施例中，第一及第二組合物含於同一容器中。

供使用容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡殼包裝等。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。容器包括式(00A)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其有效治療病況且可具有無菌接取口(例如容器可為靜脈內輸液袋或具有可藉由皮下注射針刺穿之塞的小瓶)。標籤或藥品說明書指示化合物用於治療所選病況，諸如哮喘或癌症。在一個實施例中，標籤或藥品說明書指示化合物可用於治療病症。另外，標籤或藥品說明書可指示待治療之患者為患有特徵為多動或不規律傑納斯激酶活性，諸如多動或不規律JAK1活性之病症的患者。標籤或藥品說明書亦可指示化合物可用於治療其他病症。

替代地或另外，套組可進一步包含第二(或第三)容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)或右旋糖溶液。其可進一步包括就商業及使用者觀點而言所需之其他物質，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注

射器。

為了說明本發明，包括以下實例。然而，應理解此等實例不限制本發明且僅意調建議實施本發明之方法。熟習此項技術者將認識到所描述之化學反應可易適於製備其他本發明化合物，且用於製備化合物之替代性方法在本發明之範疇內。舉例而言，合成根據本發明之非例示性化合物可藉由對一般熟習此項技術者顯而易見的修改成功地進行，例如藉由恰當地保護干擾基團，藉由利用除所描述之彼等試劑以外此項技術中已知的其他適合試劑或藉由作出常規的反應條件修改進行。替代地，本文揭示或此項技術中已知之其他反應將公認為對於製備本發明之其他化合物具有適用性。

實例

總體實驗詳情

除非另外陳述，否則所有溶劑及市售試劑按原樣使用。當產物藉由二氧化矽層析純化時，此使用手動地裝填有矽膠之玻璃管柱(Kieselgel 60，220-440個網目，35-75 μm)或Isolute® SPE Si II筒進行。『Isolute SPE Si筒』係指預裝填聚丙烯管柱，其含有具有平均尺寸為50 μm之不規律粒子及標稱60Å孔隙的非黏合活化二氧化矽。當使用Isolute® SCX-2筒時，『Isolute SCX-2 筒』係指含有非末端封端丙基磺酸官能化之二氧化矽強陽離子交換吸附劑的預裝填聚丙烯管柱。

程序及LCMS條件

方法A (LCMS15)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×3 mm Xtimate™-C18，2.2 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水+0.05%三氟乙酸；

溶劑B：乙腈+0.05%三氟乙酸洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
-------	----------	----	----

0.00	1.0	95	5
2.00	1.0	0	100
3.20	1.0	0	100
3.30	1.0	95	5

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法B (LCMS30)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×2.1 mm XtimateTM-C18，2.6 μm 粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水/0.05%TFA；溶劑B：乙腈/0.05%TFA洗脫：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.0	95	5
1.10	1.0	0	100
1.60	1.0	0	100
1.7	1.0	95	5

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法C (LCMS33)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×3 mm XtimateTM-C18，2.2 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水+0.1%甲酸；溶劑B：乙腈+0.05%甲酸洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.0	95	5
2.00	1.0	0	100
3.10	1.0	0	100
3.20	1.0	95	5

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法D (LCMS34)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×3 mm，Gemini-NX 3μ-C18 110A，3.0 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水/5 mM NH₄HCO₃；溶劑B：乙腈洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.2	90	10
2.20	1.2	5	95
3.20	1.2	5	95

3.30 1.2 90 10

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法E (LCMS39)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×2.1 mm XtimateTM-C18，2.7 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水/0.1%FA；

溶劑B：乙腈/0.1%FA洗脫：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.0	90	10
1.10	1.0	0	100
1.60	1.0	0	100
1.70	1.0	90	10

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法F (LCMS45)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(30×2.1 mm Ascentis Express C18，2.7 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水+0.05%三氟

乙酸；溶劑B：乙腈+0.05%三氟乙酸洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.0	95	5
4.00	1.0	40	60
4.50	1.0	5	95
5.00	1.0	5	95
5.10	1.0	95	5

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法G (LCMS45)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×2.1 mm XtimateTM-C18，2.7 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水+0.05%三氟

乙酸；溶劑B：乙腈+0.05%三氟乙酸洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.0	95	5
1.10	1.0	0	100
1.60	1.0	0	100
1.70	1.0	95	5

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法H (LCMS45)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×2.1 mm XtimateTM-C18，2.7 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水+0.05%三氟乙酸；溶劑B：乙腈+0.05%三氟乙酸洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.0	95	5
2.00	1.0	5	95
2.60	1.0	5	95
2.70	1.0	95	5

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法I (LCMS53)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×3.0 mm XtimateTM XB-C18，2.6 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水/0.05%TFA；溶劑B：乙腈/0.05%TFA洗脫：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.5	95	5
1.20	1.5	0	100
1.70	1.5	0	100
1.80	1.5	95	5

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法J (LCMS34)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×3 mm，Gemini-NX 3μ-C18 110A，3.0 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水/5 mM NH₄HCO₃；溶劑B：乙腈洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.2	90	10
3.60	1.2	30	70
5.20	1.2	30	70
5.30	1.2	90	10

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法K (LCMS15)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×3 mm Shim-Pack XR-ODS，2.2 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水+0.05%三氟乙酸；溶劑B：乙腈+0.05%三氟乙酸洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.0	95	5
3.20	1.0	40	60
3.80	1.0	0	100
4.60	1.0	0	100
4.75	1.0	95	5

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法L (LCMS34)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×3 mm，Gemini-NX 3μ-C18 110A，3.0 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水/5 mM NH₄HCO₃；溶劑B：乙腈洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.2	90	10
4.00	1.2	40	60
4.50	1.2	10	90
5.50	1.2	10	90
5.70	1.2	90	10

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法M (LCMS34)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×3 mm，Gemini-NX 3μ-C18 110A，3.0 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水/5 mM NH₄HCO₃；溶劑B：乙腈洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.2	90	10
3.20	1.2	30	70
4.30	1.2	30	70
4.40	1.2	90	10

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法N (LCMS40)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×2.1 mm Asentis Express C18，2.7 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水/0.1%FA；

溶劑B：乙腈/0.05%FA洗脫：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.0	95	5
3.70	1.0	55	45
4.30	1.0	5	95
4.80	1.0	5	95
4.90	1.0	95	5

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法O (LCMS53)

實驗根據以下進行：具有C18反相管柱(50×2.1 mm Ascentis Express C18，2.7 μm粒徑)之SHIMADZU 20A HPLC，用溶劑A：水+0.05%三氟

乙酸；溶劑B：乙腈+0.05%三氟乙酸洗脫。梯度：

梯度-時間	流速ml/min	%A	%B
0.00	1.0	95	5
2.00	1.0	0	100
2.70	1.0	0	100
2.80	1.0	95	5

偵測-UV (220及254 nm)及ELSD

方法P

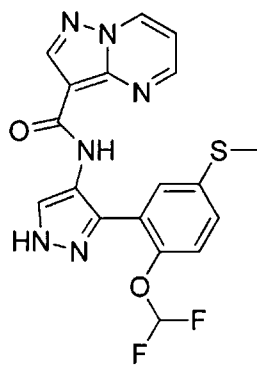
使用ESI作為電離源在與Agilent MSD (6140)質譜儀耦合之Agilent 1290 UHPLC上進行實驗。LC分離係使用Phenomenex XB-C18，1.7 mm，50×2.1 mm管柱，0.4 ml/min流速。溶劑A為具有0.1% FA之水，且溶劑B為具有0.1% FA之乙腈。梯度為經7 min 2-98%溶劑B，且在平衡1.5 min之後，保持98% B 1.5 min。LC管柱溫度為40℃。以220 nm及254 nm收集UV吸收。

常見縮寫清單

ACN	乙腈
Brine	飽和氯化鈉水溶液
CH ₃ OD	氘化甲醇
CDCl ₃	氘化氯仿
DCM	二氯甲烷
DIEA或DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DMSO- <i>d</i> 6	氘化二甲亞砜
EDC或EDCI	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FA	甲酸
HOAc	乙酸
g	公克
h	小時
HATU	(六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- N,N,N',N'-四甲錄)
HCl	鹽酸
HOBt	羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析法

IMS	工業用甲基化酒精
L	公升
LCMS	液相層析質譜法
LiHMDS或LHMDS	2,4,6-二異丙基苯磺醯基疊氮鋰
MDAP	質量引導自動化純化
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
mg	毫克
mL	毫升
NMR	核磁共振光譜法
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)-氯仿加合物
PE	石油醚
Prep-HPLC	製備型高效能液相層析法
SCX-2	強陽離子交換
TBAF	氟化四正丁基銨
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸
Xantphos	4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃

實例1



N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向含4-溴-2-碘苯酚(282 g, 943.447 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(2000 mL)及水(500 mL)之溶液中添加2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(216 g, 1.417 mol)、Cs₂CO₃ (617 g, 1.894 mol)。在120℃下攪拌所得混合物隔夜，使其冷卻至室溫，傾入至冰水(3000mL)中。所得溶液用乙酸乙酯萃取(3x1500 mL)且合併有機層。乙酸乙酯萃取物用鹽水(1000 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析法用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶離純化，得到300 g (91%)呈黃色油狀物之4-溴-1-(二氟甲氧基)-2-碘苯。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: (ppm) 7.96 (dd, *J* = 5.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (t, *J* = 72.9 Hz, 1H)。

向含4-硝基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑(100 g, 410.95 mmol)的無水THF (1000 mL)之溶液中在攪拌下在-70℃下在氮氣下逐滴添加LiHMDS (490 mL, 1.0 mol/L於THF中)之溶液。將所得溶液在-50℃下攪拌1 h，且隨後冷卻至-70℃。在-70℃下逐滴添加ZnCl₂ (500 mL, 0.7 mol/L於THF中)。使所得溶液升溫至室溫且在室溫下攪拌1小時。向混合物添加4-溴-1-(二氟甲氧基)-2-碘苯(150 g, 859.818 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (24 g, 20.769 mmol)。加熱所得溶液回流隔夜。真空濃縮所得

混合物。重複此反應兩次。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)溶離。此產生300 g (79%)所有均呈淡黃色固體狀之5-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-4-硝基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: (ppm) 8.27 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (t, *J* = 72.5 Hz, 1H), 5.44-5.19 (m, 2H), 3.72-3.54 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)。

向用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之1000 mL圓底燒瓶放入甲苯(500 mL)、5-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-4-硝基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶(60 g, 129.21 mmol)、NaSMe (26 g, 371 mmol)、Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (6.7 g, 6.47 mmol)、XantPhos (7.5 g, 12.96 mmol)。將所得混合物在85°C下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物。重複此反應三次。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)溶離。合併適當溶離份且在真空下濃縮。此產生171 g 所有均呈黃色固體狀之5-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-硝基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶。LC/MS (方法F, ESI): [M+H]⁺ = 432.1, R_T = 1.23 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: (ppm) 8.25 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (t, *J* = 72.9 Hz, 1H), 5.36-5.22 (m, 2H), 3.74-3.55 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)。

向5-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-硝基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶(171 g, 407.851 mmol)、乙醇(2000 mL)、

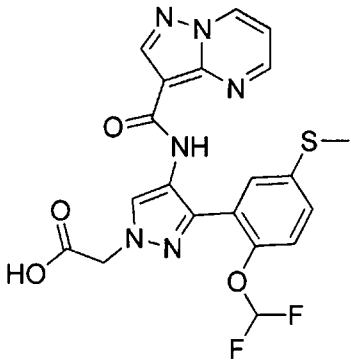
水(200 mL)之混合物添加鐵粉(228 g, 4.083 mol)、NH₄Cl (120 g, 2.243 mol)。在回流下在氫氣下攪拌反應混合物3 h, 且將其冷卻至室溫。將固體濾出。真空濃縮濾液。將殘餘物溶解於3000 mL乙酸乙酯中, 且用1x500 mL鹽水洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生148 g呈黃色油狀物之5-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-胺。LC/MS (方法F, ESI): [M+H]⁺ = 402.1, R_T = 0.93 min。

向3000 mL 3頸圓底燒瓶放入DMA (1500 mL)、5-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-胺(148 g)、吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(102 g)、HATU (325 g)、4-二甲胺基吡啶(4.5g)、DIPEA (142 g)。在60°C下攪拌所得溶液3 h, 將其傾入冰水(2000 mL)中, 用3x2000 mL乙酸乙酯萃取且合併有機層。用1x1000 mL鹽水洗滌所得混合物。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上, 使用乙酸乙酯/石油醚溶離之矽膠管柱(4:1)上, 得到200 g呈淡黃色固體狀之N-[5-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法A, ESI): [M+H]⁺ = 547.2, R_T = 1.10 min; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: (ppm) 9.63 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.39 (t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

向含N-[5-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷

基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(60g)之甲醇(600 mL)之溶液中添加濃縮HCl溶液(300 mL)。在35°C下攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。固體藉由過濾來收集。將固體懸浮於200 mL水中。溶液之pH值用飽和碳酸氫鈉調整至8。產物藉由過濾收集，乾燥，得到30 g (66%)呈淡黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法G, ESI): $[M+H]^+ = 417.0$, $R_T = 0.80$ min; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 13.02 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.33 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J = 4.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.27 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。

中間物1



2-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-1H-吡唑-1-基)乙酸

向用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之250 mL圓底燒瓶放入含氯化氫飽和溶液之二噁烷(150 mL)、5-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-硝基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑(10.0 g, 23.2 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。隨後藉由添加300 mL碳酸氫鈉淬滅反應物。所得溶液用5x500 mL乙酸乙酯萃取且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用

乙酸乙酯/石油醚(30%)溶離。此產生4.01 g (57%)呈黃色固體狀之3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-硝基-1H-吡唑。LC/MS (方法G, ESI): $[M+H]^+ = 302.3$, $R_T = 0.89$ min。

向100 mL圓底燒瓶放入N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)、3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-硝基-1H-吡唑(3.50 g, 11.6 mmol)、2-溴乙酸第三丁酯(4.50 g, 23.1 mmol)。此後添加DIPEA (4.50 g, 34.8 mmol)。30在室溫下攪拌所得溶液3 h。接著藉由添加100 mL水/冰淬滅反應物。所得溶液用3×200 mL乙酸乙酯萃取且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上, 使用乙酸乙酯/石油醚(20%)溶離。合併所收集之溶離份且在真空下濃縮。此產生4.01 g (83%)呈黃色油狀物之2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-硝基-1H-吡唑-1-基]乙酸第三丁酯。LC/MS (方法G, ESI): $[M+H]^+ = 416.4$, $R_T = 1.10$ min。

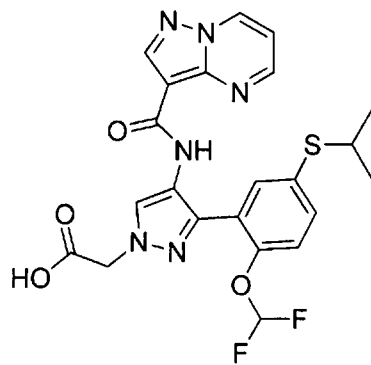
向100 mL圓底燒瓶放入乙醇(30 mL)、水(5 mL)、2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-硝基-1H-吡唑-1-基]乙酸第三丁酯(1.00 g, 2.41 mmol)、Fe (1.35 g, 24.2 mmol)、NH₄Cl (640 mg, 12.0 mmol)。在95°C下於油浴中攪拌所得溶液2 h。將固體濾出。真空濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於200 mL EtOAc中。所得混合物用1×100 mL鹽水洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生800 mg(86%)呈黃色油狀物之2-[4-胺基-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡唑-1-基]乙酸第三丁酯。LC/MS (方法G, ESI): $[M+H]^+ = 386.1$, $R_T = 0.82$ min。

向100 mL 3頸圓底燒瓶放入DMA (30 mL)、2-(4-胺基-3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸第三丁酯(2.00 g, 5.19

mmol)、吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(1.44 g, 8.83 mmol)、HATU (4.59 g, 8.83 mmol)、4-二甲胺基吡啶(0.06 g, 0.52 mmol)、DIPEA (2.01 g, 15.6 mmol)。所得溶液在油浴中在60℃下攪拌3 h。隨後藉由添加200 mL水/冰淬滅反應物。用3×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。所得混合物用1×100 mL鹽水洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上,使用乙酸乙酯/石油醚(80%)溶離。合併所收集之溶離份且在真空下濃縮。此產生2.51 g(92.6%)呈淡黃色固體狀之N-[5-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法G, ESI): $[M+H]^+ = 531.2$, $R_T = 1.06$ min。

向100 mL圓底燒瓶放入二氯甲烷(40 mL)、2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸第三丁酯(1.80 g, 3.39 mmol)、三氟乙酸(20 mL)。將所得溶液於室溫下攪拌5小時。真空濃縮所得混合物。接著藉由添加50 mL水淬滅反應物。固體藉由過濾來收集。此產生1.11 g (68%)呈黃色固體狀之2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸。LC/MS (方法A, ESI): $[M+H]^+ = 475.1$, $R_T = 0.81$ min; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.77 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.73-8.65 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.31 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 73.8\text{ Hz}$, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。

中間物2



2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡唑-1-基]乙酸

在氮氣氛圍下向5-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-4-硝基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑(5.01 g, 10.8 mmol)、(丙-2-基硫基)鈉(3.17 g, 32.3 mmol)於二噁烷(10 mL)中之懸浮液中添加Pd₂(dba)₃·CHCl₃(557 mg, 0.538 mmol)及XantPhos (623 mg, 1.08 mmol)。所得溶液在85°C下於油浴中在N₂氛圍下攪拌14 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/石油醚(3/1)溶離之矽膠管柱，得到3.79 g (77%)呈淡黃色粗固體狀之5-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-硝基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.26 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 6.38 (t, *J* = 73.8 Hz, 1H), 5.37-5.23 (m, 2H), 3.71-3.54 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

向含5-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-硝基-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑(3.81 g, 8.27 mmol)之二氯甲烷(24 mL)之溶液中添加TFA (6.0 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。真空濃縮所得混合物。此產生2.98 g (粗製)呈淡黃色固體狀之3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-硝基-1H-吡唑。TLC: PE/ EtOAc = 2/1, R_f = 0.1。

在室溫下向含3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-硝基-1H-吡啶(2.98 g, 9.11 mmol)及DIPEA (5.71 g, 44.2 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)之溶液中添加2-溴乙酸第三丁酯(5.17 g, 26.5 mmol)。在此溫度下攪拌所得溶液14 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中且用水及鹽水洗滌混合物。所得混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/石油醚(3/1)溶離之矽膠管柱，獲得2.64 g (64%)呈淡黃色固體狀之2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-硝基-1H-吡啶-1-基]乙酸第三丁酯。TLC: PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.3。

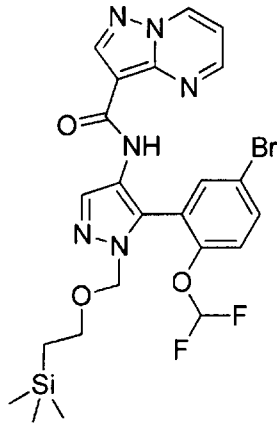
向含2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-硝基-1H-吡啶-1-基]乙酸第三丁酯(2.60 g, 5.86 mmol)之乙醇(30 mL)之溶液中添加NH₄Cl (940 mg, 17.6 mmol)、Fe (1.64 g, 29.4 mmol)及水(3.0 mL)。在90℃下於油浴中攪拌所得溶液1 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物懸浮於100 mL EtOAc中。濾出固體。濾液用水及鹽水洗滌，進一步經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離，得到1.72 g (70%)呈淡黃色固體狀之2-[4-胺基-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1H-吡啶-1-基]乙酸第三丁酯。TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.1。

向含2-[4-胺基-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1H-吡啶-1-基]乙酸第三丁酯(1.70 g, 4.11 mmol)及吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(1.01 g, 6.19 mmol)之DMA (30 mL)之溶液中添加4-二甲胺基吡啶(100 mg, 0.822 mmol)、DIPEA (1.59 g, 12.3 mmol)及PyAOP (3.21 g, 6.17 mmol)。在45℃下於油浴中攪拌所得溶液14 h。真空濃縮所得混合物。將

殘餘物溶解於300 mL EtOAc中。用2×100 mL水及1×100 mL鹽水洗滌所得混合物。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(2/1)溶離之矽膠管柱，獲得2.05 g (87%)呈淡黃色固體狀之2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸第三丁酯。LC/MS (方法G, ESI): $[M+H]^+ = 575.3$, $R_T = 1.18$ min。

向含2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸第三丁酯(2.01 g, 3.58 mmol)之二噁烷(20 mL)之溶液中添加含氯化氫之二噁烷(20 mL, 15% w/w)之溶液。在室溫下攪拌所得溶液3 h。真空濃縮所得混合物。此產生1.68 g (粗製)呈淡黃色固體狀之2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸。LC/MS (方法D, ESI): $[M+H]^+ = 503.2$, $R_T = 1.20$ min; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9.70 (s, 1H), 9.34 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.69-8.67 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

中間物3



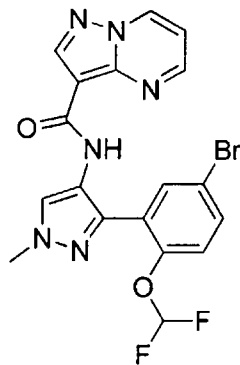
N-(5-(5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向含5-(5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)-4-硝基-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(50.1 g, 108 mmol)之乙醇(2000 mL)及水(200 mL)之溶液中添加Fe (60.1 g, 1.07 mol)及NH₄Cl (28.0 g, 0.523 mol)。在100 °C下於油浴中攪拌所得溶液3 h。將固體濾出。真空濃縮濾液。將殘餘物溶解於3000 mL乙酸乙酯中。所得混合物用1x500 mL鹽水洗滌。將混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，得到50.1 g呈黃色油狀物之粗產物5-(5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-胺。LC/MS (方法G, ESI): [M+H]⁺ = 434.2, R_T = 0.93 min。

向含5-(5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-胺(50.1 g, 115 mmol)之DMA (1500 mL)之溶液中添加吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(32.1 g, 196.0 mmol)、PyAOP (102 g, 196 mmol)、DMAP (1.41 g, 11.0 mmol)及DIPEA (44.1 g, 0.341 mol)。所得溶液在油浴中在60 °C下攪拌3 h。隨後藉由添加2000 mL水/冰淬滅反應物。用3x2000 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用1x1000 mL鹽水洗滌所得混合物。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(80%)溶離。合併所收集之溶離份且在真空下濃縮。固體用150 mL H₂O於室溫下攪拌，且藉由過濾收集固體。在空氣中乾燥。此產生60.1 g (91%)呈淡黃色固體狀之N-(5-(5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LCMS (方法G, ESI): [M+H]⁺ = 579.1 及 581.1, R_T = 1.10 min。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.62 (s,

1H), 8.80 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.43 (t, $J = 72.6$ Hz, 1H), 5.53 - 5.27 (m, 2H), 3.73 - 3.50 (m, 2H), 0.88 (ddd, $J = 9.5, 6.4, 4.4$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

中間物4

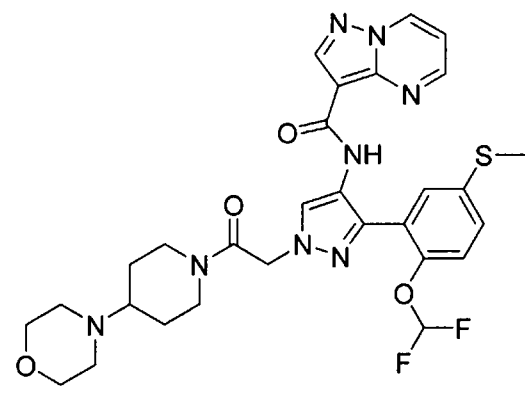


N-[3-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

在室溫下向含N-[5-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(10.1 g, 17.3 mmol)之二氯甲烷(200 mL)之溶液中添加 Me_3OBF_4 (2.81 g, 18.9 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。接著將10 mL EtOH添加至反應混合物，且攪拌反應混合物1 h，向此溶液中添加5.0 mL HCl(濃度)且攪拌1 h，在真空下濃縮所得混合物。用碳酸氫鈉(20%)將溶液之pH值調節至8。所得溶液用3×300 mL乙酸乙酯萃取且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(80%)溶離之矽膠管柱，得到5.5 g(69%)呈淡黃色固體狀之N-[3-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.86 (s, 1H), 8.80 (dd, $J = 7.0, 1.6$

Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 6.49 (t, $J = 74.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

實例5

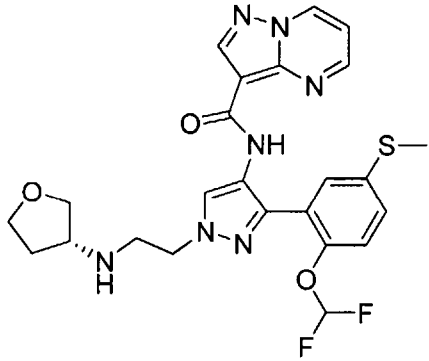


N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-(2-(4-(N-嗎啉基)吡啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

在氮氣下向2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡唑-1-基]乙酸(700 mg，1.48 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)之溶液中添加EDC.HCl (564 mg，2.94 mmol)、HOBt (400 mg，2.96 mmol)、DIPEA (762 mg，5.90 mmol)及4-(吡啶-4-基)嗎啉(502 mg，2.95 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。添加額外量之EDC.HCl (564 mg，2.94 mmol)、HOBt (400 mg，2.96 mmol)及DIPEA (762 mg，5.90 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(20/1至5/1)溶離。合併適當溶離份且在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC進一步純化：管柱，XBridge Prep C₁₈ OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，含10 mM NH₄HCO₃之水及MeCN (在7分鐘內由20.0% MeCN至50.0%)；檢測器，UV 254nm，且彙集適當溶離份且在真空下濃縮。殘餘物自乙酸乙酯及己

烷之混合物再結晶，得到361.5 mg (39%)呈灰白色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[2-[4-(嗎啉-4-基)吡啶-1-基]-2-側氧基乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法A, ESI): $[M+H]^+ = 627.3$, $R_T = 1.47$ min; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4): δ (ppm) 9.08 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.69-8.53 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 74.1$ Hz, 1H), 5.34-5.18 (m, 2H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.25-3.08 (m, 1H), 2.89-2.69 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 4H), 2.56 (s, 3 H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H)。

實例11



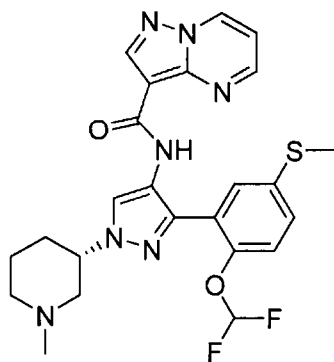
(R)-N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-(2-((四氫呋喃-3-基)胺基)乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之500 mL圓底燒瓶放入N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(5.00 g, 12.0 mmol)、四氫呋喃(150 mL)、 CS_2CO_3 (15.7 g, 48.2 mmol)、1,2-二溴乙烷(45.0 g, 240 mmol)。在80°C下攪拌反應混合物2 h，且使其冷卻至室溫，在真空下濃縮。粗產物自3/1比率之己烷/乙酸乙酯之混合溶劑再結晶。固體藉由過濾來收集。此產生5.80 g (92%)呈淡黃

色固體狀之N-[1-(2-溴乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LCMS (方法A, ESI): $[M+H]^+ = 525.1$, $R_T = 1.48$ min。

向用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之100 mL圓底燒瓶放入CH₃CN (25 mL)、N-[1-(2-溴乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(200 mg, 0.382 mmol)、DIPEA (247 mg, 1.91 mmol)、(3R)-氧雜環戊-3-胺(100 mg, 1.15 mmol)。在80℃下攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離。粗產物(200 mg)藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge RP18 OBD管柱，19*150mm，5um；移動相A：含10 mM NH₄HCO₃之水，移動相B：ACN；(在8分鐘內32%B增加至B：64%B)；檢測器，UV 254 nm。此產生27.2 mg (13%)呈淡黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-(2-[(3R)-氧雜環戊-3-基]胺基)乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法A, ESI): $[M+H]^+ = 530.2$, $R_T = 1.46$ min；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.73 (s, 1H), 9.34 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.27 (dd, *J* = 6.9 Hz, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 73.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.74-3.31 (m, 3H), 3.10-3.04 (m, 2H), 3.16-2.96 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H)。

實例12



(S)-N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-(1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

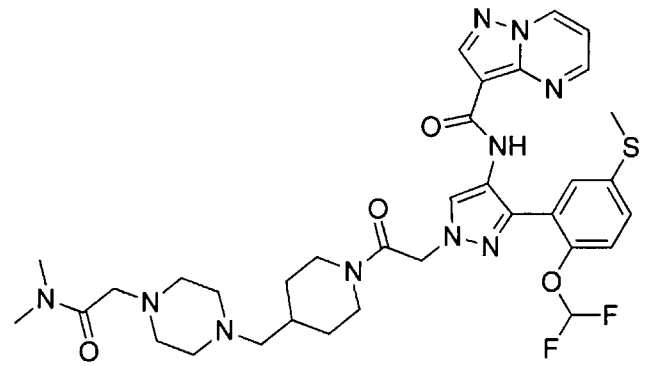
向含Cs₂CO₃ (1.93 g, 5.92 mmol)、N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(820 mg, 1.97 mmol)之DMF (12 mL)之混合物中添加(3R)-3-(甲烷磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.10 g, 3.94 mmol)。將所得溶液在60°C下攪拌隔夜且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(3/2)及乙酸乙酯溶離。合併適當溶離份且在真空下濃縮。此產生330 mg (24%) 呈淡黃色油狀物之3-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。TLC: 乙酸乙酯, R_f = 0.4。

在室溫下攪拌(3S)-3-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(330 mg, 0.550 mmol)、二氯甲烷(6.0 mL)、三氟乙酸(4.0 mL)之混合物4小時。真空濃縮所得混合物。此產生400 mg (粗製)呈淡黃色油狀物之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[(3S)-哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。TLC: 二氯甲烷/甲醇= 5/1, R_f = 0.4。

N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[(3S)-哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(400 mg, 0.801 mmol)、甲醇(10

mL)、甲醛(700 mg, 37%水溶液)之混合物。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加NaBH₃CN (202 mg, 3.214 mmol)。在室溫下再次攪拌所得溶液4 h 且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上, 使用二氯甲烷/甲醇(20/1至10/1)溶離。合併適當溶離份且在真空下濃縮。粗產物藉由Prep-HPLC 利用以下條件純化: 管柱, XBridge Shield RP18 OBD 管柱, 19*150mm, 5um; 移動相: 含10 mM NH₄HCO₃之水及MeCN (9 min內由20.0% MeCN至55.0% MeCN); 偵測器, UV 254nm。此產生19.5 mg (5%)呈淡黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法H, ESI): [M+H]⁺ = 514.2, R_T= 1.37 min; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ (ppm) 9.08 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 74.1 Hz, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.04-1.70 (m, 3H)。

實例25



N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-(2-(4-((4-(2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之100 mL圓底燒瓶放入2-溴-N,N-二甲基乙醯胺(1.10 g, 6.63 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.24 g, 6.66 mmol)、DIPEA (2.58 g, 20.0 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌5小時，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離。此產生1.61 g (89%)呈淡黃色固體狀之4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯。TLC: MeOH/DCM = 1/5, $R_f = 0.4$ 。

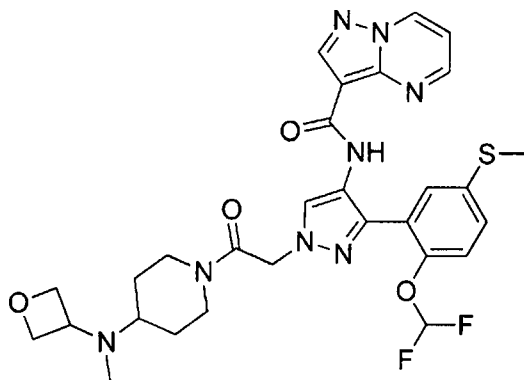
在室溫下攪拌含4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.61 g, 5.90 mmol)之二氯甲烷(20 mL)及三氟乙酸(10 mL)之溶液4小時。真空濃縮所得混合物。此產生900 mg (粗製)呈黃色油狀物之N,N-二甲基-2-(哌嗪-1-基)乙醯胺。TLC: MeOH/DCM = 1/5, $R_f = 0.1$ 。

向含N,N-二甲基-2-(哌嗪-1-基)乙醯胺TFA鹽(1.75 g)及4-甲醯基哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.27 g, 15.3 mmol)之MeOH (20 mL)之溶液中添加NaBH₃CN (960 mg, 15.276 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(8%MeOH)溶離。此產生1.31 g (35%)呈無色油狀物之4-([4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。TLC:二氯甲烷/甲醇= 8/1, $R_f = 0.4$ 。

向50 mL圓底燒瓶中放入含4-([4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.20 g, 3.26 mmol)、飽和HCl溶液之二噁烷(4.0 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3 h。真空濃縮所得混合物。此產生850 mg (97%)呈白色固體狀之N,N-二甲基-2-[4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]乙醯胺HCl鹽。

向50 mL圓底燒瓶放入2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(150 mg, 0.316 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)、EDC.HCl (121 mg, 0.632 mmol)。此後添加HOBt (85.4 mg, 0.632 mmol)。向此添加DIPEA (164 mg, 1.27 mmol)、N,N-二甲基-2-[4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]乙醯胺HCl鹽(170 mg)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用DCM/MeOH (8%MeOH)溶離。粗產物藉由Prep-HPLC利用以下條件進一步純化：管柱，XBridge Prep C₁₈ OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，在8 min內由ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) = 18%增加至ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) = 41%；檢測器，UV 254 nm，得到3.6 mg(2%)呈白色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[2-[4-([4-[(二甲基胺甲醯基)甲基]哌嗪-1-基]甲基)哌啶-1-基]-2-側氧基乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法A, ESI): [M+H]⁺ = 725.3, R_T = 2.37 min; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ (ppm) 9.09 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66-8.65 (m, 2H), 8.36 (s, 1 H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.31-5.17 (m, 2H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.95 (s, 3 H), 2.77-2.74 ((m, 1H), 2.59-2.53 (m, 10 H), 2.27-2.25 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 2H)。

實例46



N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-(2-(4-(甲基(氧雜環丁-3-基)胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向 1000 mL 圓底燒瓶中放入哌啶-4-酮鹽酸鹽 (50 g, 368.753 mmol)、二氯甲烷 (200 mL)、碳酸氫鈉 (62.2 g, 0.741 mol)。在室溫下攪拌反應混合物 4 h，且藉由冰浴冷卻反應混合物。在冰浴冷卻下將純的 2-溴乙醯溴 (74.1 g, 367 mmol) 逐滴添加至冷的反應混合物中。使反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。將固體濾出。真空濃縮濾液。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 溶離。此產生 23.8 g (29%) 1-(2-溴乙醯基)哌啶-4-酮。LC/MS (方法 I, ESI): $[M+H]^+ = 220.0$, $R_T = 0.54$ min。

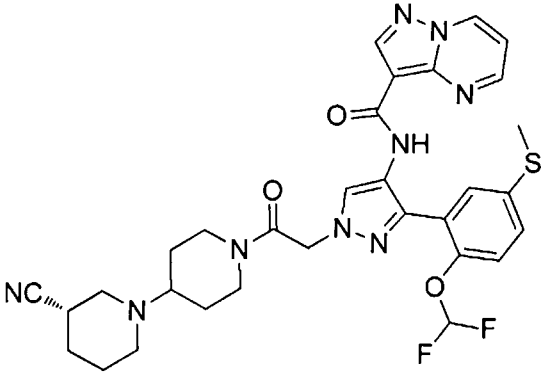
向 500 mL 圓底燒瓶中放入 N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (10.0 g, 24.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺 (250 mL)、 Cs_2CO_3 (15.7 g, 48.1 mmol)、1-(2-溴乙醯基)哌啶-4-酮 (10.5 g, 47.9 mmol)。所得溶液在 60°C 下攪拌 80 分鐘且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯 (200 mL) 中，用水 (2×100 mL)、鹽水 (1×100 mL) 連續洗滌，乾燥且在減壓下濃縮。此產生 11.2 g (84%) 呈固體狀之 N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-側氧基哌啶-1-基)乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法 I, ESI): $[M+H]^+ = 556.0$, $R_T = 0.92$ min。

向用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之50 mL圓底燒瓶中放入N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-側氧基哌啶-1-基)乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(170 mg, 0.306 mmol)、乙醇(8.0 mL)、氧雜環丁-3-胺(45.0 mg, 0.616 mmol)、Ti(OiPr)₄ (177 mg, 0.623 mmol)。在60℃下攪拌混合物溶液3 h。使溶液冷卻至室溫。接著將AcOH (0.03 mL, 0.524 mmol)及NaBH₃CN (39.0 mg, 0.621 mmol)添加至混合物溶液中。所得溶液在60℃下攪拌5 h且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(9/1)溶離。合併適當溶離份且在真空下濃縮。此產生107 mg (57%)呈淡黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-(2-[4-[(氧雜環丁-3-基)胺基]哌啶-1-基]-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法I, ESI): [M+H]⁺ = 613.0, R_T = 0.81 min。

向用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之25 mL圓底燒瓶中放入N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-(2-[4-[(氧雜環丁-3-基)胺基]哌啶-1-基]-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(86.0 mg, 0.140 mmol)、甲醇(5.0 mL)、甲醛(186 mg, 37%水性, 2.30 mmol)、NaBH₃CN (13.4 mg, 0.213 mmol)。所得溶液在25℃下攪拌5 h且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(9/1)溶離。粗產物藉由Prep-HPLC利用以下條件進一步純化：管柱，XBridge Prep C₁₈ OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，在8 min內由ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) = 18%增加至ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) = 41%；檢測器，UV 254 nm，得到12.4 mg (14%)呈白色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-(2-[4-[甲基(氧雜環丁-3-基)胺基]哌啶-1-

基]-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法D, ESI): $[M+H]^+ = 627.1$, $R_T = 1.45$ min; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4): δ (ppm) 9.10 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.66-8.65 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 5.34-5.17 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 5H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H)。

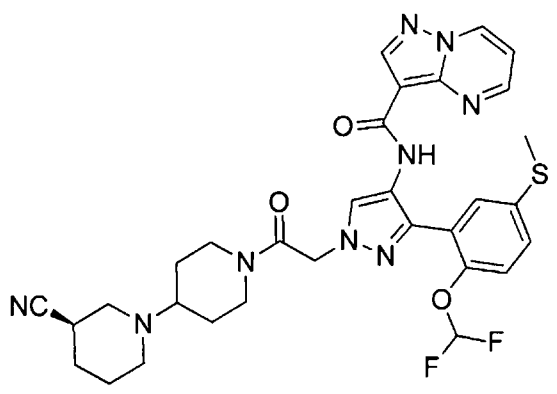
實例55



N-[1-(2-[4-[(3S)-3-氰基哌啶-1-基]哌啶-1-基]-2-側氧基乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
(S)-異構體N-[1-(2-[4-[(3S)-3-氰基哌啶-1-基]哌啶-1-基]-2-側氧基乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺係藉由與N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-側氧基哌啶-1-基)乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(3S)-哌啶-3-甲腈相同的方式製備。LC/MS (方法A, ESI): $[M+H]^+ = 650.3$, $R_T = 1.50$ min; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4): δ (ppm) 9.07 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.65 - 8.63 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$

Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 6.9, 4.2 Hz, 1 H), 6.73 (t, *J* = 74.1Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 5 H), 2.52 (s, 3 H), 1.86 - 1.50 (m, 8H)。

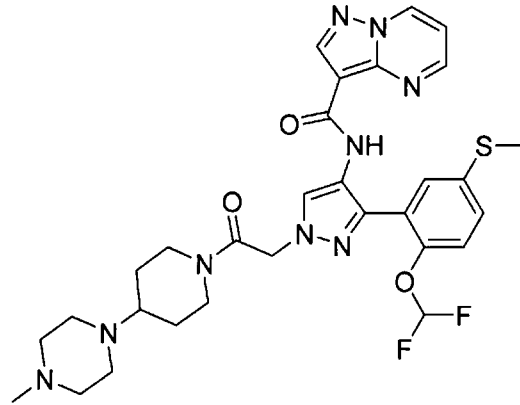
實例58



N-[1-(2-[4-[(3R)-3-氰基哌啶-1-基]哌啶-1-基]-2-側氧基乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
向含N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-側氧基哌啶-1-基)乙基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(1.00 g, 1.80 mmol)之乙醇(15 mL)之溶液中添加Ti(OiPr)₄ (1.02 g, 3.60 mmol)及(3R)-哌啶-3-甲腈(595 mg, 5.40 mmol)。在60℃下攪拌所得溶液隔夜。接著添加AcOH (0.1 mL, 1.75 mmol)及NaBH₃CN (114 mg, 1.81 mmol)。所得溶液在60℃下攪拌5 h且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用DCM/MeOH (92/8)溶離。將粗產物(700mg)藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，在7 min內由ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) = 24%增加至ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃) = 54%；檢測器，UV 254 nm。此產生366.5 mg (31%)呈白色固體狀之N-[1-(2-[4-[(3R)-3-氰基哌啶-1-基]哌啶-1-基]-2-側氧基乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯

基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法A, ESI): $[M+H]^+ = 650.3$, $R_T = 1.51$ min; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4): δ (ppm) 8.96 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 74.0$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.78 - 2.45 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 1.76 - 1.47 (m, 8 H)。

實例63

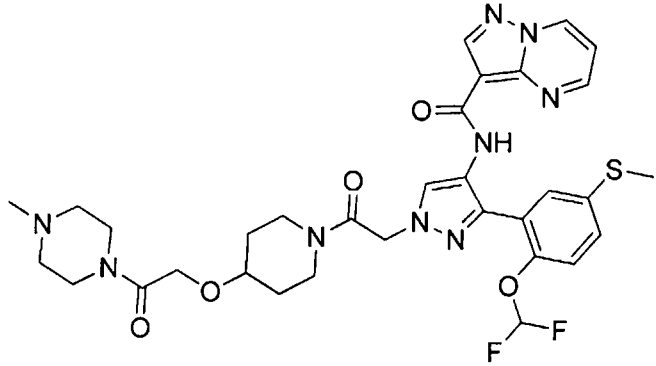


N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]-2-側氧基乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向含N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-側氧基哌啶-1-基)乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.270 mmol)之乙醇(10 mL)之溶液中添加1-甲基哌嗪(54.1 mg, 0.539 mmol)及Ti(OiPr)₄ (156 mg, 0.549 mmol)。所得溶液在60℃下攪拌2小時。接著添加AcOH (0.031 mL, 0.524 mmol)及NaBH₃CN (34.1 mg, 0.541 mmol)。所得溶液在攪拌下在60℃下再反應2小時。接著藉由添加2 mL水淬滅反應物。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管

柱上，使用二氯甲烷/甲醇(4/1)溶離。合併所收集之溶離份且在真空下濃縮。接著殘餘物藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，水(0.05%NH₃H₂O)及ACN (在12 min內由20% ACN至50.0%)；檢測器，UV 254 nm，得到71.7 mg (42%)呈黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]-2-側氧基乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法J, ESI): [M+H]⁺ = 640.3, RT= 2.67 min; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ (ppm) 8.98 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.63 (t, *J* = 74.1 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 3.96 - 3.94 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 5H), 2.54 - 2.41 (m, 8 H), 2.17 (s, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.55 - 1.29 (m, 2H)。

實例71



N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-(2-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基乙氧基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

在室溫下在氮氣下向含4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.00 g，24.84

mmol)之無水THF (25 mL)之溶液中數份添加氫化鈉(1.00 g, 60%於礦物油中, 25.00 mmol)。在停止釋放氫氣之後, 逐滴添加2-溴乙酸乙酯(8.40 g, 50.3 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著藉由添加水淬滅反應物。用乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上, 使用乙酸乙酯/石油醚(1/4)溶離。此產生5.00 g (70%)呈無色油狀物之4-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。TLC: 乙酸乙酯/己烷=1/4, $R_f = 0.3$ 。

向100 mL圓底燒瓶中放入4-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(5.00 g, 17.4 mmol)、氫氧化鈉(3.00 g, 75.0 mmol)、水(20 ml)、乙醇(20 ml)。在室溫下攪拌所得溶液2天。真空濃縮所得混合物。用HCl (3 mol/L)將溶液之pH值調節至2。用乙酸乙酯(2×)萃取所得溶液且合併有機層且在真空下濃縮。此產生4.00 g (89%)呈油狀之2-([1-[(第三丁氧基)羰基]哌啶-4-基]氧基)乙酸。TLC: DCM/MeOH=5/1, $R_f = 0.4$ 。

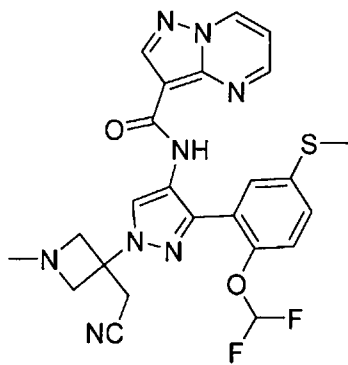
向100 mL圓底燒瓶中放入2-([1-[(第三丁氧基)羰基]哌啶-4-基]氧基)乙酸(2.00 g, 7.71 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)、1-甲基哌嗪(1.55 g, 15.5 mmol)、HATU (5.90 g, 15.5 mmol)、DIPEA (3.99 g, 30.9 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液3 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上, 使用二氯甲烷溶離。此產生3.00 g (粗製)呈黃色油狀物之4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基乙氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (方法E, ESI): $[M+H]^+ = 342.0$, $R_T = 0.79$ min。

向100 mL圓底燒瓶中放入含4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基乙氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.00 g, 8.79 mmol)、飽和HCl溶液之二噁烷(10 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜, 且在真空下濃縮。此產生3.00 g (粗

製)所需產物。TLC: MeOH/DCM = 1/5, $R_f = 0.05$ 。

向50 mL圓底燒瓶中放入2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(300 mg, 0.632 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)、1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(哌啶-4-基氧基)乙-1-酮(263 mg, 1.09 mmol)、EDC.HCl (243 mg, 1.27 mmol)、HOBt (171 mg, 1.27 mmol)、DIPEA (327 mg, 2.53 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(9/1)溶離。粗產物(300mg)藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge RP18 OBD管柱，19*150mm，5um；移動相A：含10 mM NH_4HCO_3 之水，移動相B：ACN；(在7分鐘內由18%B增加至40%B)；檢測器，UV 254 nm。此產生90.4 mg (20%)呈淡黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-(2-[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基乙氧基]哌啶-1-基]-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法F, ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 698.4$, $R_T = 2.52$ min; ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$): δ (ppm) 9.04 (dd, $J = 7.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.62-8.61 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J = 6.9, 4.2\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (t, $J = 74.1\text{ Hz}$, 1H), 5.29-5.22 (m, 2H), 4.35-4.12 (m, 2H), 3.70-3.47 (m, 9H), 2.50 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 4H), 2.24 (d, $J = 10.2\text{ Hz}$, 3H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.59-1.41 (m, 1H)。

實例76

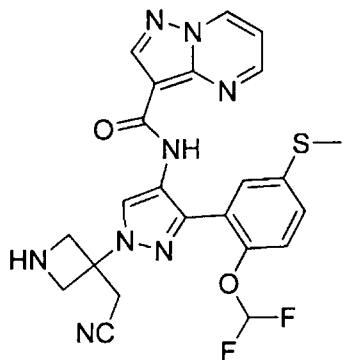


N-(1-(3-(氰基甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向30 mL密封管中放入N-[1-[3-(氰基甲基)氮雜環丁-3-基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(100 mg, 0.196 mmol)、二氯甲烷(6.0 mL)、HCHO (100 mg, 37%水溶液)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。添加NaBH(OAc)₃ (63.0 mg, 0.297 mmol)。所得溶液在攪拌下在室溫下再反應6 h。真空濃縮所得混合物。用H₂O洗滌所得混合物。用二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離。粗產物(100 mg)藉由Prep-HPLC利用它以下條件純化：管柱，XBridge Prep C₁₈ OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，移動相A：含10 mM NH₄HCO₃之水，移動相B：ACN，在8 min內由12%B增加至82%B；檢測器，UV 254 nm。此產生15.9 mg (15%)呈白色固體狀之N-[1-[3-(氰基甲基)-1-甲基氮雜環丁-3-基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法F, ESI): [M+H]⁺ = 525.2, R_T = 2.07 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.79 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 6.8, 1H), 8.70-8.68 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 74.0 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.51 (s,

3H), 2.36 (s, 3H)。

實例77



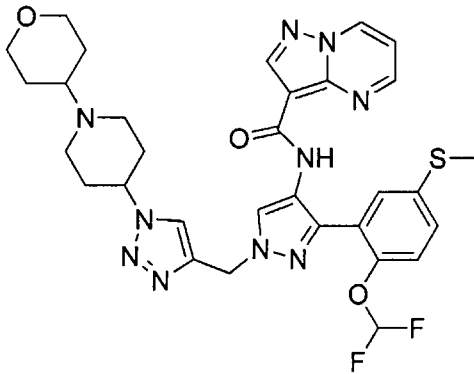
N-(1-(3-(氰基甲基)氮雜環丁-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向100 mL圓底燒瓶中放入N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(2 g, 4.803 mmol)、3-(氰基亞甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(933 mg, 4.80 mmol)、CH₃CN (30 mL)、DBU (512 mg, 3.36 mmol)。所得溶液在50℃下攪拌7 h且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離。此產生1.5 g (51%)呈淡黃色固體狀之3-(氰基甲基)-3-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (方法G, ESI): [M+H]⁺ = 611.2, RT = 1.18 min。

在室溫下攪拌含3-(氰基甲基)-3-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡唑-1-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.328 mmol)之二氯甲烷(8.0 mL)及三氟乙酸(4.0 mL)之溶液5 h，且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用DCM/MeOH (9/1)溶離。粗產物(100 mg)藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge Prep C₁₈ OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，

A：含10 mM NH_4HCO_3 之水，移動相B：ACN，在8 min內由12% B增加至82% B；檢測器，UV 254 nm，得到19.8 mg (12%)呈白色固體狀之N-[1-[3-(氰基甲基)氮雜環丁-3-基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法F, ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511.1$, $R_T = 2.03$ min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9.80 (s, 1H), 9.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 73.2$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。

實例81



N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-((1-(1-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡啶-4-基)-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

將3-氯丙-1-炔(351 mg, 4.711 mmol)添加至含N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(1.00 g, 2.40 mmol)及 Cs_2CO_3 (1.57 g, 4.81 mmol)之DMF (30 mL)混合物中。在50°C下攪拌反應混合物3小時且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(3/2)溶離。合併適當溶離份且在真空下

濃縮。此產生600 mg (55%)呈黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法B, ESI): $[M+H]^+ = 455.0$. $R_T = 1.62$ min。

向含4-溴吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.00 g, 3.79 mmol)之DMF (20 mL)之溶液中添加NaN₃ (739 mg, 11.4 mmol)及NaI (113 mg, 0.754 mmol)。所得溶液在60℃下攪拌20 h, 且傾入飽和碳酸氫鈉(50 mL)中, 用乙酸乙酯(3×)萃取且合併有機層。將有機萃取物用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上, 使用乙酸乙酯/石油醚(1/19)溶離。合併適當溶離份且在真空下濃縮。此產生620 mg (72%)呈黃色油狀物之4-疊氮基吡啶-1-甲酸第三丁酯。TLC: PE/EA=4/1, $R_f = 0.3$ 。

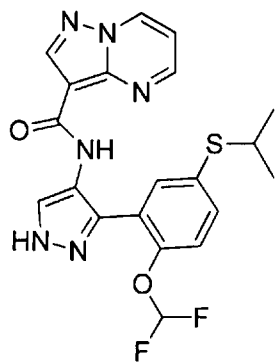
向50 mL圓底燒瓶中放入N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(500 mg, 1.10 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)、4-疊氮基吡啶-1-甲酸第三丁酯(125 mg, 0.552 mmol)、CuI (38.0 mg, 0.200 mmol)、DIPEA (284 mg, 2.20 mmol)。所得溶液在25℃下攪拌15 h且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上, 使用乙酸乙酯溶離。合併適當溶離份且在真空下濃縮。此產生228 mg (30%)呈黃色固體狀之4-[4-([3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (方法I, ESI): $[M+H]^+ = 681.2$. $R_T = 1.52$ min。

在25℃下攪拌含4-[4-([3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]

哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.294 mmol)之甲醇(10 mL)及濃鹽酸(3.0 mL)混合物15小時。真空濃縮所得混合物。此產生220 mg (粗製)呈黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[[1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法D, ESI): $[M+H]^+ = 581.2$. $R_T = 1.41$ min。

在25°C下攪拌含N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[[1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(193 mg, 0.332 mmol)、噁烷-4-酮(133 mg, 1.33 mmol)之DCM (15 mL)混合物15 h。添加NaBH(OAc)₃ (706 mg, 3.33 mmol)。在25°C下再攪拌所得溶液4 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(9/1)溶離。合併所收集之溶離份且在真空下濃縮。此產生51.9 mg (23%)呈灰白色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基]-1-[[1-[1-(噁烷-4-基)哌啶-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法C, ESI): $[M+H]^+ = 665.0$, $R_T = 1.48$ min; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ (ppm) 9.07 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 74.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.64-4.45 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.29-2.06 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H)。

實例101



N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

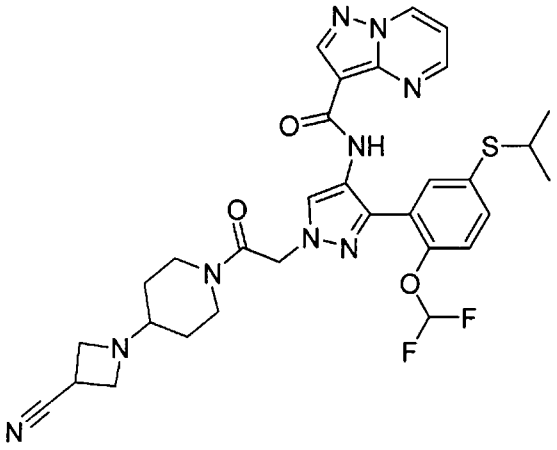
在氮氣氛圍下向含N-[5-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(200 mg, 0.345 mmol)之二噁烷(5.0 mL)之溶液中添加(丙-2-基硫基)鈉(102 mg, 1.04 mmol)、Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (31.6 mg, 0.0305 mmol)、XantPhos (39.9 mg, 0.0690 mmol)。在100℃下在N₂氛圍下攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離。此產生103 mg (52%)呈淡黃色固體狀之N-[5-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法G, ESI): [M+H]⁺ = 575.3, R_T = 1.18 min。

向含N-[5-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(103 mg, 0.179 mmol)之二氯甲烷(5.0 mL)之溶液中添加TFA (3.1 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌3小時，且在真空下濃縮。粗產物藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge Prep C₁₈ OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，在6 min內由CH₃CN/H₂O=20%增加至CH₃CN/H₂O=46%；檢測器，UV 254 nm，得到13.6 mg (17%)呈灰白色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲

氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。

LC/MS (方法A, ESI): $[M+H]^+ = 445.2$, $R_T = 1.84$ min ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 13.04 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.33 (dd, $J = 7.1$, 1.4 Hz, 1H), 8.68 - 8.65 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.2$, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 73.5$ Hz, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

實例129



N-(1-[2-[4-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向含4-側氧基吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.00 g , 5.02 mmol)之甲醇(10 mL)之溶液中添加NaOAc (412 mg , 5.02 mmol)及氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽(714 mg , 6.02 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著添加NaBH₃CN (315 mg , 5.02 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液2 h，且在真空下濃縮。使殘餘物溶解於EtOAc中且用水及鹽水洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯化甲烷/甲醇(95/5)溶離。此產生1.41 g (粗製)呈白色固體狀之4-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (方法I, ESI): $[M+H]^+ = 266.4$,

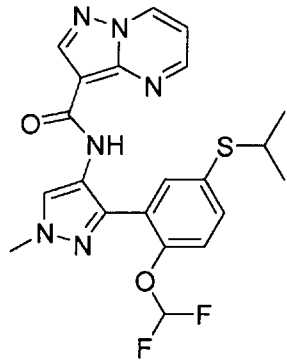
$R_T = 0.71 \text{ min}$ 。

向含4-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.41 g, 5.30 mmol)之二噁烷(4.0 mL)之溶液中添加含HCl之二噁烷(4.0 mL, 15%w/w)之溶液。在室溫下攪拌所得溶液3 h。真空濃縮所得混合物。此產生1.32 g (粗製)呈白色固體狀之1-(哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽。LC/MS (方法G, ESI): $[M+H]^+ = 166.2$, $R_T = 0.17 \text{ min}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$): δ (ppm) 4.52 - 4.30 (m, 4H), 3.67 - 3.54 (m, 4H), 3.08 (t, $J = 12.75 \text{ Hz}$, 2H), 2.39 - 2.17 (m, 2H), 1.18 - 1.69 (m, 2H)。

向含2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(1.11 g, 2.19 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(7.0 mL)之溶液中添加EDC.HCl (842 mg, 4.39 mmol)、HOBt (592 mg, 4.38 mmol)及DIPEA (1131 mg, 8.75 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物0.5小時，且隨後添加1-(哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽(663 mg, 3.286 mmol)。在45°C下攪拌所得溶液12 h。用50 mL乙酸乙酯稀釋所得溶液。用水及鹽水洗滌所得混合物。有機相經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離。接著藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge Prep C_{18} OBD管柱，19*150mm, 5 μm ；移動相，水(10 mM NH_4HCO_3)及ACN(在13 min內由28.0% ACN至42.0%)；檢測器，UV 254/220nm。所得產物在乙醇中結晶，得到419.8 mg (30%)呈黃色固體狀之N-(1-[2-[4-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)哌啶-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法D, ESI): $[M+H]^+ = 650.3$, $R_T = 1.72 \text{ min}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$):

δ (ppm) 9.09 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.27 - 5.20 (m, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 3.05-3.08 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 8H)。

實例144

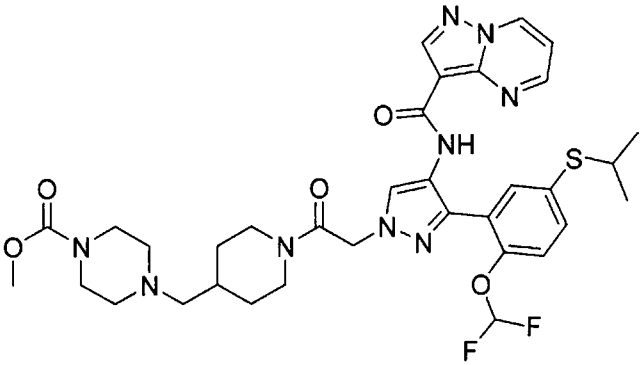


N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

在氮氣氛圍下向含N-[3-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(350 mg, 0.756 mmol)之甲苯(10 mL)溶液中添加(丙-2-基硫基)鈉(222 mg, 2.26 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (34.1 mg, 0.0331 mmol)及XantPhos (34.1 mg, 0.0591 mmol)。在85°C下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。重複此反應兩次。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚溶離。粗產物藉由自乙酸乙酯再結晶純化，得到356.8 mg (52%)呈黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。(方法A, ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.2$ $R_T = 2.02$ min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9.88 (s, H), 8.79 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz,

1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 4.0$ Hz, 1H), 6.50 (t, $J = 74.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H) $\circ$

實例150

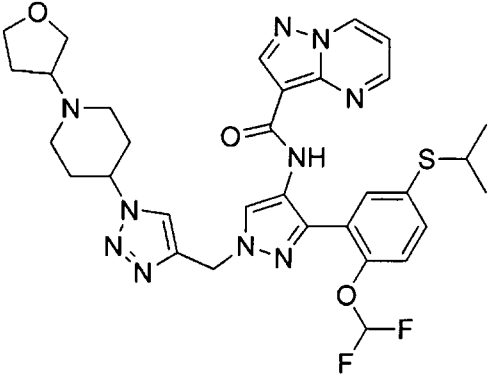


4-[[1-(2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基氨基]-1H-吡唑-1-基]乙基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸甲酯

在室溫下向含2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]乙酸(200 mg, 0.398 mmol)及4-(嘧啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸甲酯(192 mg, 0.796 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中添加EDC.HCl (153 mg, 0.796 mmol)、HOBT (108 mg, 0.796 mmol)、DIPEA (206 mg, 1.59 mmol)。在45℃下攪拌所得溶液12 h。用50 mL乙酸乙酯稀釋所得溶液。用H₂O及鹽水洗滌所得混合物。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上, 使用乙酸乙酯/THF (90/10)溶離。粗產物自以1/5比率之甲醇/異丙基醚再結晶, 得到136.8 mg (47%)呈白色固體狀之4-[[1-(2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]乙醯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸甲酯。LC/MS (方法D, ESI): [M+H]⁺=726.4, R_T = 1.85 min; ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ

(ppm) 9.09 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.63 - 8.61 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.79(t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.38 - 5.07 (m, 2H), 4.53 - 4.48 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56 - 3.38 (m, 5H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.38 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 3H), 1.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.22 - 1.12 (m, 2H) .

實例156



N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1-([1-[1-(氧雜環戊-3-基)哌啶-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

在室溫下向含N-[3-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(2.00 g, 4.45 mmol)及Cs₂CO₃ (1.74 g, 5.34 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)之懸浮液中逐滴添加3-氯丙-1-炔(400 mg, 5.37 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液12小時。用50 mL乙酸乙酯稀釋所得混合物。所得混合物用水及鹽水洗滌且進一步經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/乙酸乙酯(4/6)溶離之矽膠管柱，得到1.83 g (84%)呈黃色固體狀之N-[3-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。

基)苯基]-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。
LC/MS (方法I, ESI): $[M+H]^+ = 487.1$, $R_T = 1.14$ min。

在室溫下向含4-(甲磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.50 g, 5.37 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)之溶液中添加疊氮化鈉(771 mg, 11.9 mmol)。在100°C下於油浴中攪拌所得溶液12 h。用100 mL乙酸乙酯稀釋所得混合物。乙酸乙酯溶液用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。此產生1.30 g (粗製)呈黃色油狀物之4-疊氮基哌啶-1-甲酸第三丁酯。粗產物不經任何進一步純化直接使用。

在室溫下在N₂氛圍下向含N-[3-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(2.00 g, 4.11 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)之溶液中添加4-疊氮基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.86 g, 8.22 mmol)、CuI (779 mg, 4.11 mmol)及DIPEA (1.06 g, 8.20 mmol)。所得溶液在室溫下在N₂氛圍下攪拌12 h且用200 mL乙酸乙酯稀釋。用水及鹽水洗滌所得混合物。有機相經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(96/4)溶離，得到1.02 g (35%)呈褐色固體狀之4-[4-([3-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (方法G ESI): $[M+H]^+ = 657.2$, $R_T = 0.99$ min。

在N₂氛圍下向含4-[4-([3-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-4-[吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡啶-1-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.420 mmol)之甲苯(15 mL)之溶液中添加(丙-2-基硫基)鈉(124 mg, 1.26 mmol)、Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (21.8 mg, 0.0211 mmol)及XantPhos (24.3 mg, 0.0419 mmol)。所得溶液在80°C下於油浴中在N₂

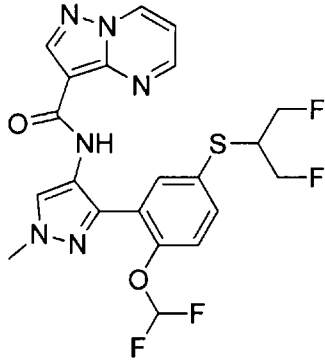
氛圍下攪拌12 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離，獲得273 mg(92%)呈黃色固體狀之4-[4-([3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡唑-1-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。LC/MS (方法G, ESI): $[M+H]^+ = 709.4$, $R_T = 1.16$ min。

在室溫下向含4-[4-([3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-醯胺基]-1H-吡唑-1-基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(273 mg, 0.385 mmol)之二噁烷(5.0 mL)之溶液中添加含HCl之二噁烷(5.0 mL, 15%, w/w)之溶液。攪拌反應混合物2小時。固體藉由過濾來收集。此產生257 mg (粗製)呈黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1-[[1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺鹽酸鹽。LC/MS (方法G, ESI): $[M+H]^+ = 609.4$, $R_T = 0.74$ min。

向含N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1-[[1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(257 mg, 0.422 mmol)之二氯甲烷(15 mL)之溶液中添加氧雜環戊-3-酮(145 mg, 1.69 mmol)及NaOAc (36.1 mg, 0.442 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液4 h。接著添加一份NaBH(OAc)₃ (179 mg, 0.844 mmol)。所得溶液在攪拌下在室溫下再反應12小時。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(95/5)溶離。粗產物(178 mg)藉由Prep-HPLC，利用以下條件純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，水(10 mM NH₄HCO₃)及ACN(在8 min內，由25.0% ACN至50.0%)；檢測器，UV 220 nm，254 nm，得到53.1

mg (18%)呈白色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1-([1-[1-(氧雜環戊-3-基)哌啶-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法M, ESI): $[M+H]^+ = 679.4$, $R_T = 2.69$ min; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4): δ (ppm) 9.10 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.65 - 8.64 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 73.6$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.68 - 4.48 (m, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 2H), 3.85 - 3.61 (m, 2H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 3.24 - 3.02 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.39 - 2.36 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 5H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

實例159



N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-[(1,3-二氟丙-2-基)硫(基)]苯基]-1-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

在室溫下在 N_2 氛圍下向含氫化鈉(260 mg, 10.8 mmol)之甲苯(40 mL)之懸浮液中逐滴添加參(丙-2-基)矽烷硫醇(1.23 g, 6.47 mmol)。在此溫度下攪拌混合物1小時直至混合物變得澄清為止。接著在室溫下在氮氣氛圍下添加N-[3-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(2.50 g, 5.40 mmol)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (184 mg, 0.178 mmol)及Xantphos (250 mg, 0.432 mmol)。在 $90^\circ C$ 下在 N_2 氛圍下

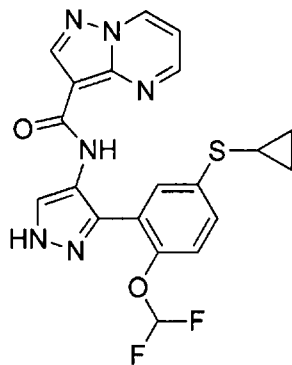
攪拌所得溶液30分鐘。接著藉由添加50 mL NH_4Cl 水溶液淬滅反應物。用100 mL EA稀釋所得溶液。將有機層分離且用3x50 mL水及2x50 mL鹽水洗滌。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離，得到2.35 g (76%)呈灰白色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-[[參(丙-2-基)矽烷基]硫基]苯基]-1-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。TLC: PE/EA = 1/1, R_f = 0.4。

在0℃下向含1,3-二氟丙-2-醇(102 mg, 1.04 mmol)及DIPEA (134 mg, 1.04 mmol)之二氯甲烷(15 mL)之溶液中逐滴添加甲磺醯氯(144 mg, 1.25 mmol)。接著在室溫下攪拌所得溶液2 h，且用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。此產生112 mg(粗產物)呈黃色油狀物之三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙-2-基酯。所得產物不經任何純化直接使用。

向含N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-[[參(丙-2-基)矽烷基]硫基]苯基]-1-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.262 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中添加三氟甲烷磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(110 mg, 0.482 mmol)。接著在室溫下逐滴添加氟化四丁銨四氫呋喃溶液(0.26 mL, 1 M於THF中, 0.26 mmol)。在此溫度下攪拌所得溶液12 h。將所得溶液用50 mL乙酸乙酯稀釋且用 H_2O 及鹽水洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。粗產物藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge Prep C_{18} OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，A：水(10 mM NH_4HCO_3)移動相B：ACN；(在9 min內由33%B增加至67%B；檢測器，UV 254 nm，得到13.9 mg (11%)呈白色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-[(1,3-二氟丙-2-基)硫基]苯基]-1-甲基-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法D, ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495.2$, R_T

= 1.71 min ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9.69 (s, 1H), 9.33 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 73.2$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 - 3.76 (m, 1H)。

實例160

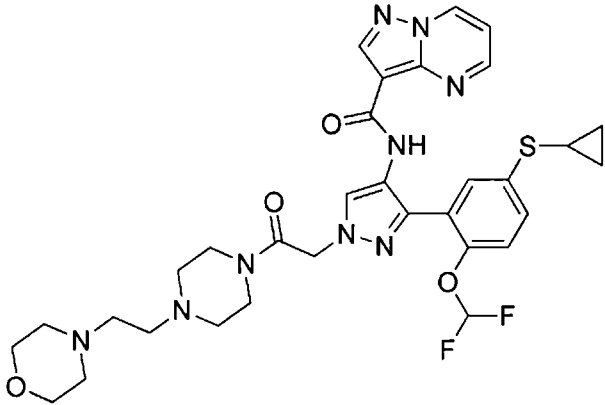


N-[3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

在室溫下在氮氣氛圍下向含氫化鈉(310 mg, 12.9 mmol)之甲苯(80 mL)之懸浮液中逐滴添加環丙烷硫醇(960 mg, 12.9 mmol)。在此溫度下在氮氣下攪拌所得懸浮液6 h。接著在氮氣氛圍下添加N-[5-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(5.00g, 8.63mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (450 mg, 0.435 mmol)及XantPhos (500 mg, 0.864 mmol)。將溫度維持於85℃下於油浴中在 N_2 氛圍下使所得溶液在攪拌下再反應12 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/己烷(1/1)溶離，得到3.87 g (78%)呈黃色固體狀之N-[5-5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法G, ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 573.2$, $R_T = 1.12$ min。

在室溫下向含N-[5-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(120 mg, 0.210 mmol)之甲醇(12 mL)之溶液中添加濃縮HCl (6 mL, 12 M)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用PE/EA溶離。產物(150 mg)藉由Prep-HPLC利用以下條件進一步純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，在9 min內由ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃)=21%增加至ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃)=50%；檢測器，UV 254 nm，獲得49.7 mg (54%)呈灰白色固體狀之N-[3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法N, ESI): [M+H]⁺ = 443.2, R_T = 3.12 min; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ (ppm) 9.09 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.64 (m, 2H), 8.27 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 73.8 Hz, 1 H), 2.31 - 2.23 (m, 1 H), 1.12 - 1.02 (m, 2 H), 0.70 - 0.64 (m, 2 H)。

實例163



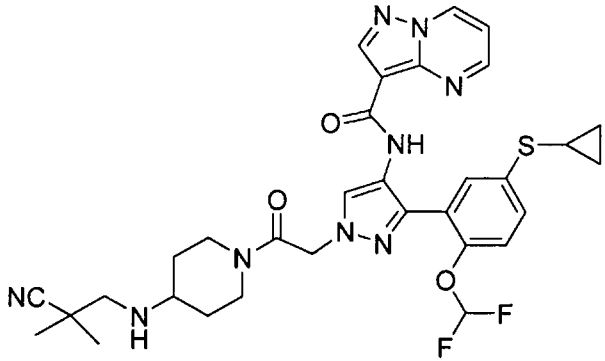
N-[3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-(2-[4-[2-(嗎啉-4-基)乙基]哌嗪-1-基]-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

在0℃下向含4-[2-(哌嗪-1-基)乙基]嗎啉(500 mg, 2.51 mmol)及DIPEA (81.0 mg, 0.627 mmol)之二氯甲烷(15 mL)之溶液中逐滴添加含2-溴乙醯溴(660 mg, 3.27 mmol)之DCM (5.0 mL)之溶液。在0℃下攪拌所得溶液10 min。用氯化氫將溶液的pH值調整至2。用3x50 mL水萃取所得溶液且合併水層。將碳酸氫鈉用於將pH調節至8。用3x100 ML二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層且經Na₂SO₄乾燥。將固體濾出。在真空下濃縮所得混合物，得到745 mg (93%)呈黃色固體狀之2-溴-1-[4-[2-(嗎啉-4-基)乙基]哌嗪-1-基]乙-1-酮。LC/MS (方法G, ESI): [M+H]⁺ = 322.1, RT = 0.15 min。

向含N-[3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(100 mg, 0.226 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中添加Cs₂CO₃ (147 mg, 0.451 mmol)。接著分數批添加2-溴-1-[4-[2-(嗎啉-4-基)乙基]哌嗪-1-基]乙-1-酮(360 mg, 1.12 mmol)。在60℃下攪拌所得溶液6 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(4/1)溶離。合併所收集之溶離份且在真空下濃縮。產物(80 mg)藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，含10 mM NH₄HCO₃之水及MeCN (在13 min內由13.0% MeCN至50.0%)；檢測器，UV 254 nm，得到7.61 mg (5%)呈淡黃色固體狀之N-[3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-(2-[4-[2-(嗎啉-4-基)乙基]哌嗪-1-基]-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法D, ESI): [M+H]⁺ = 682.3, R_T = 1.54 min; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ (ppm) 9.09 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66 - 8.65 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.65 (d, *J* =

2.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 74.0$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 8H), 2.61 - 2.55 (m, 12H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 0.70 - 0.63 (m, 2H)。

實例167

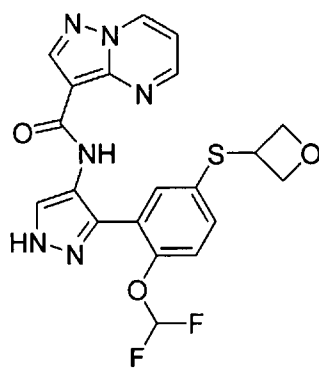


N-[1-(2-[4-((2-氰基-2,2-二甲基乙基)胺基]吡啶-1-基)-2-側氧基乙基)-3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向含N-[3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(700 mg, 1.58 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)之溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.01 g, 3.07 mmol)。接著分數批添加1-(2-溴乙醯基)吡啶-4-酮(694 mg, 3.15 mmol)。在60°C下於油浴中攪拌所得溶液2 h。將反應混合物冷卻。用100 mL H_2O 稀釋所得溶液。所得溶液用3×100 mL二氯甲烷萃取且合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(20/1至10/1)溶離。合併所收集之溶離份且在真空下濃縮。此產生950 mg呈淡黃色固體狀之N-[3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-側氧基吡啶-1-基)乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法I, ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 582.2$, $R_T = 0.99$ min。

向含N-[3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-側氧基哌啶-1-基)乙基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.258 mmol)之二氯甲烷(10 mL)之溶液中添加3-胺基-2,2-二甲基丙腈(38.1 mg, 0.387 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。接著添加NaBH(OAc)₃ (82.1 mg, 0.387 mmol)。所得溶液在攪拌下在室溫下再反應2小時。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離。合併所收集之溶離份且在真空下濃縮。粗產物藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，含10 mM NH₄HCO₃之水及MeCN (在10 min內由15.0%MeCN至50.0%)檢測器，UV 254nm，得到64.2 mg (38%)呈淡黃色固體狀之N-[1-(2-[4-[(2-氟基-2,2-二甲基乙基)胺基]哌啶-1-基]-2-側氧基乙基)-3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法K, ESI): [M+H]⁺ = 664.4, R_T = 2.66 min。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ (ppm) 9.08 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 74.1 Hz, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 1 H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1 H), 2.88 - 2.68 (m, 3 H), 2.32 - 2.20 (m, 1 H), 2.08 - 1.90 (m, 2 H), 1.51 - 1.25 (m, 8 H), 1.15 - 1.04 (m, 2 H), 0.71 - 0.55 (m, 2 H)。

實例175



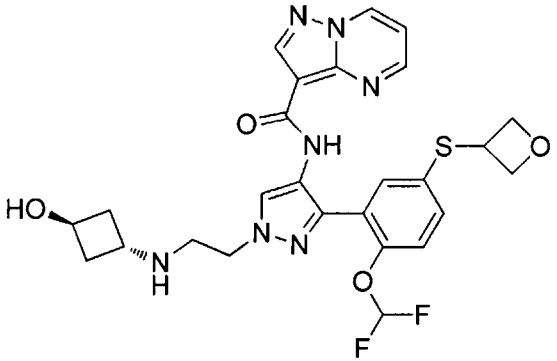
N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

在氮氣氛圍下向含N-[5-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(200 mg, 0.345 mmol)之甲苯(16 mL)之溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (40.1 mg, 0.0387 mmol)、Xantphos (36.0 mg, 0.0622 mmol)、碳酸鉀(143 mg, 1.04 mmol)及氧雜環丁烷-3-硫醇(156 mg, 1.73 mmol)。在100℃下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/PE (70%EA)溶離，得到120 mg (59%)呈黃色油狀物之N-[5-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS(方法G, ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581.1$, $R_T = 0.99$ min。

向含N-[5-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(120 mg, 0.204 mmol)之二氯甲烷(15 mL)之溶液中添加三氟乙酸(6.0 mL)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。粗產物(120 mg)藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*150mm, 5μm；移動相，水(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)及ACN (在12 min內由20.0%ACN至50.0%)；檢測器，UV 220 nm, 254 nm。此產生18.7 mg

(20%)呈白色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法A, ESI): $[M+H]^+ = 459.1$, $R_T = 1.59$ min; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4): δ (ppm) 9.08 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.66 - 8.63 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.19 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 2H), 4.62 - 4.57 (m, 3H)。

實例179



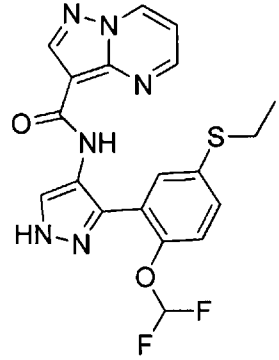
N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

向含N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(500 mg, 1.09 mmol)之四氫呋喃(14 mL)之溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.42 g, 4.37 mmol)及1,2-二溴乙烷(4.083 g, 21.7 mmol)。在80℃下於油浴中攪拌所得溶液4.5 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於 H_2O 及二氯甲烷中。合併有機層，且將其經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮，獲得520 mg (84%)呈淡黃色固體狀之N-[1-(2-溴乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法A, ESI): $[M+H]^+ = 565.0$, $R_T = 1.39$ min。

向含N-[1-(2-溴乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(520 mg, 0.920 mmol)之CH₃CN (18 mL)之溶液中添加DIPEA (595 mg, 4.60 mmol)及反-3-胺基環丁-1-醇(241 mg, 2.76 mmol)。在80℃下於油浴中攪拌所得溶液隔夜。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用DCM/MeOH (85/15)溶離。接著粗產物藉由Prep-HPLC利用以下條件進一步純化：管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*150mm，5um；移動相，在8 min內由ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃)=12%增加至ACN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃)=38%；檢測器，UV 254 nm，得到356.7 mg (68%)呈淡黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-(2-[[反-3-羟基環丁基]胺基]乙基)-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法O, ESI): [M+H]⁺ = 572.2, R_T = 0.98 min。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ (ppm) 9.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.66 - 8.63 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 73.8 Hz, 1H), 5.06 - 5.03 (m, 2 H), 4.67 - 4.52 (m, 3H), 4.42 - 4.32 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.18 - 2.13 (m, 4H)。

實例193

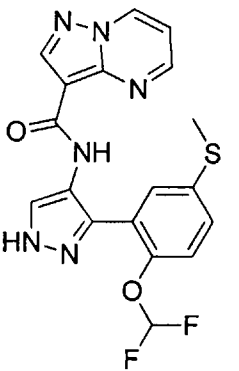
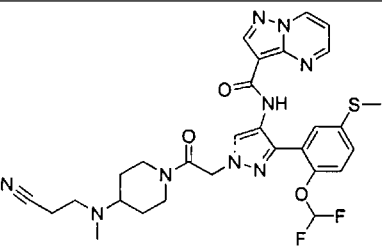
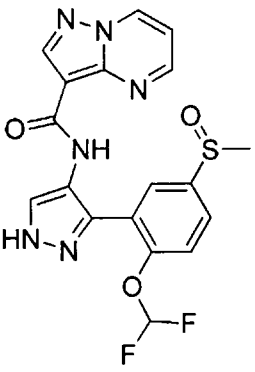
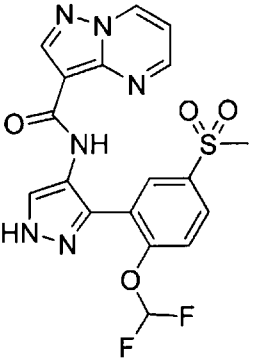


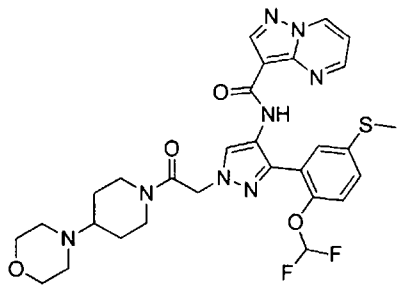
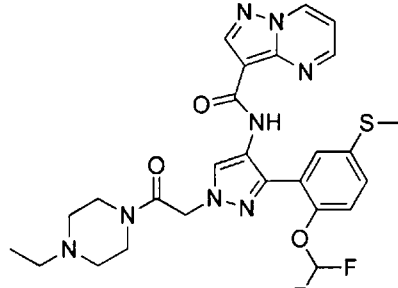
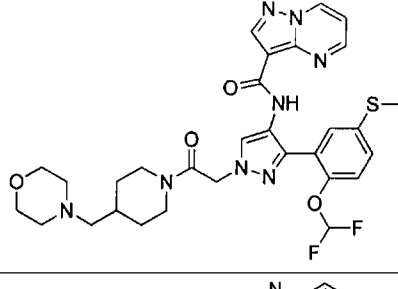
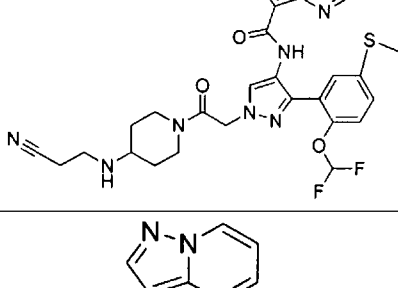
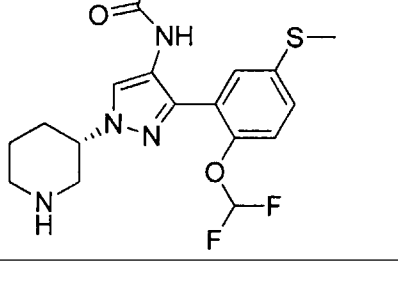
N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(乙基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

在氮氣氛圍下向含N-[5-[5-溴-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(200 mg, 0.345 mmol)之甲苯(5 mL)之溶液中添加Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (31.6 mg, 0.0305 mmol)、XantPhos (39.9 mg, 0.0690 mmol)及(乙基硫基)鈉(145 mg, 1.73 mmol)。所得溶液在90℃下於油浴中在N₂氛圍下攪拌14 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物施加至矽膠管柱上，使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離，得到101 mg (52%)呈淡黃色固體狀之N-[5-[2-(二氟甲氧基)-5-(乙基硫基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法A, ESI): [M+H]⁺ = 561.3, R_T = 1.77 min。

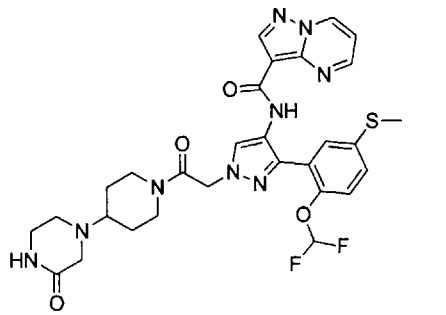
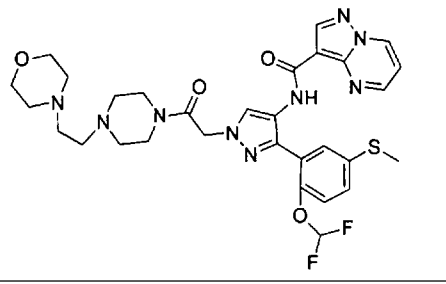
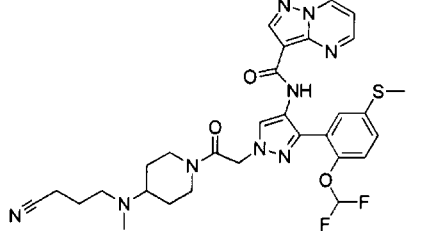
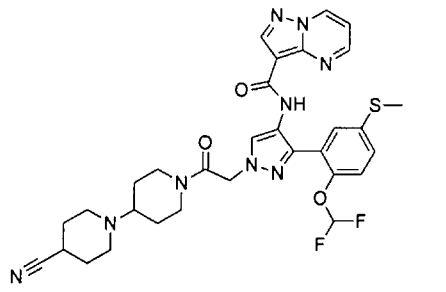
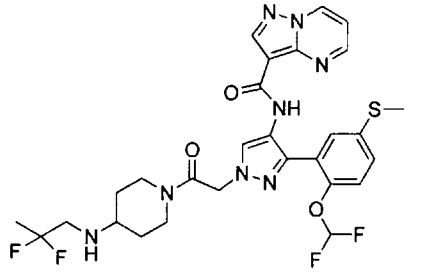
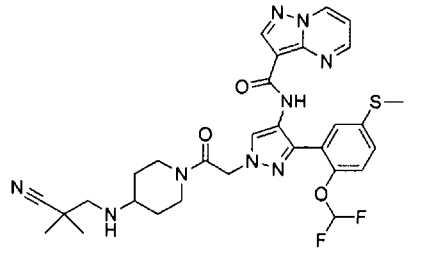
在室溫下向含N-[5-[2-(二氟甲氧基)-5-(乙基硫基)苯基]-1-[[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(101 mg, 0.178 mmol)之二氯甲烷(5.0 mL)之溶液中添加CF₃COOH (0.51 mL)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。真空濃縮所得混合物。殘餘物藉由Prep-HPLC利用以下條件純化：管柱，XBridge Prep C₁₈ OBD，19*150mm，5μm；移動相，在8 min內由CH₃CN/H₂O=25%增加至CH₃CN/H₂O=44%檢測器，UV 254 nm，得到33.3 mg (43%)呈淡黃色固體狀之N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(乙基硫基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。LC/MS (方法L, ESI): [M+H]⁺ = 431.1, R_T = 3.15min；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ (ppm) 9.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.71 - 8.61 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 6.6, 4.5 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 73.7 Hz, 1H), 2.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

以下代表性式(I)化合物使用類似於本文中流程及實例中所描述之程序之程序製備。

實例	結構	名稱
1		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
2		N-[1-[2-[4-[2-氰基乙基(甲基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
3		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲磺醯基-苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
4		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲磺醯基-苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

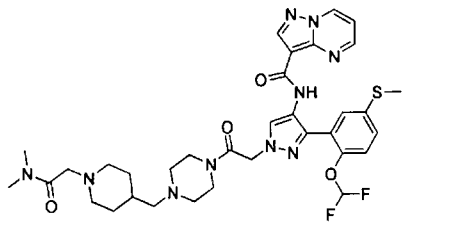
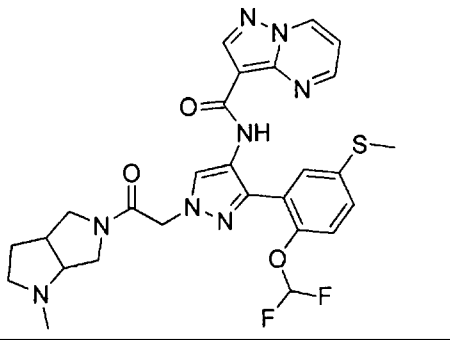
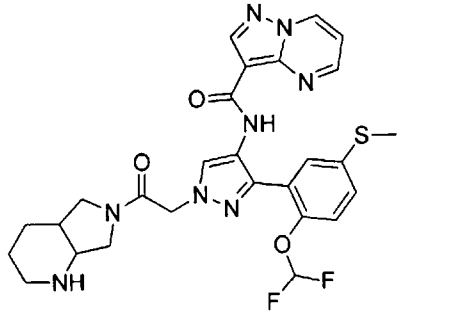
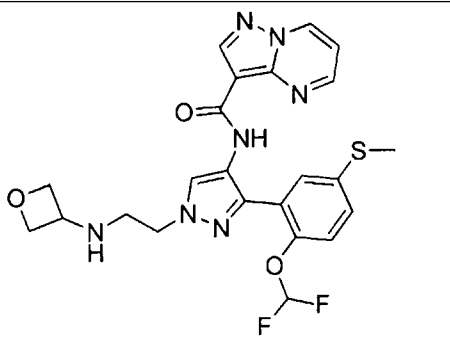
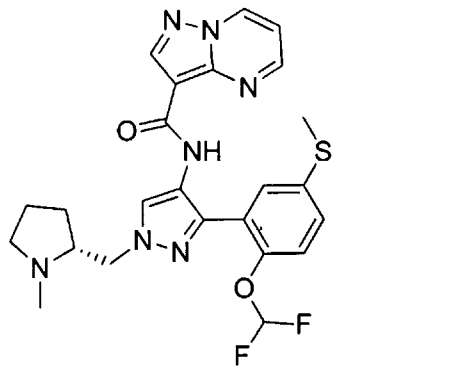
5		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-(4-(N-嗎啉基)-1-吡啶基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-(2-(4-(N-嗎啉基)吡啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
6		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-(4-乙基吡啶-1-基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
7		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-((N-嗎啉基)甲基)-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
8		N-[1-[2-[4-(2-氰基乙胺基)-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
9		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[(3S)-3-吡啶基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

第 149 頁(發明說明書)

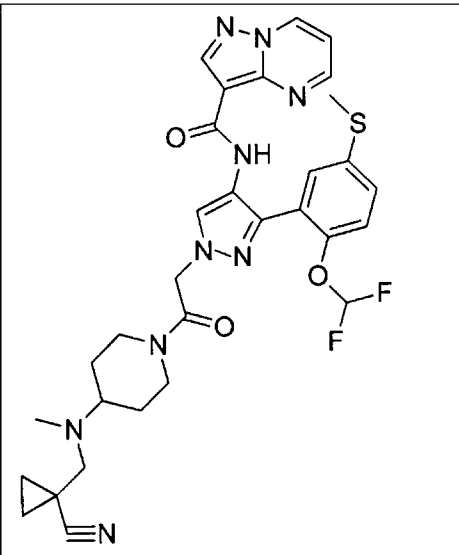
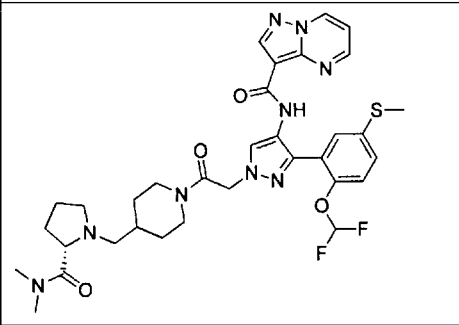
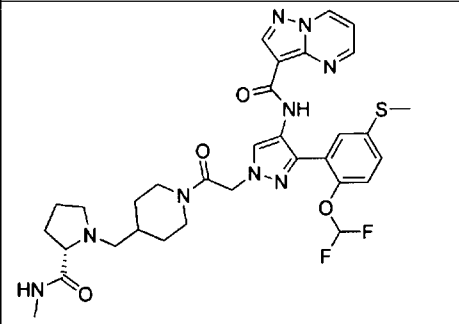
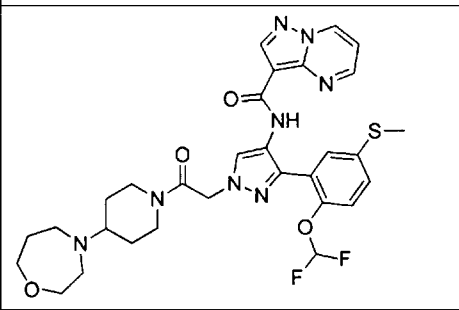
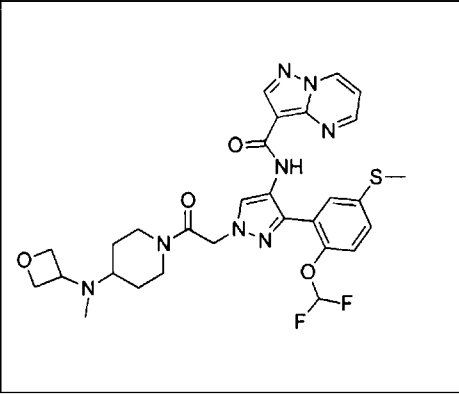
15		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
16		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-(2-(N-嗎啶基)乙基)哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
17		N-[1-[2-[4-[3-氰基丙基(甲基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
18		N-[1-[2-[4-(4-氰基-1-哌啶基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
19		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-(2,2-二氟丙胺基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
20		N-[1-[2-[4-[(2-氰基-2-甲基-丙基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

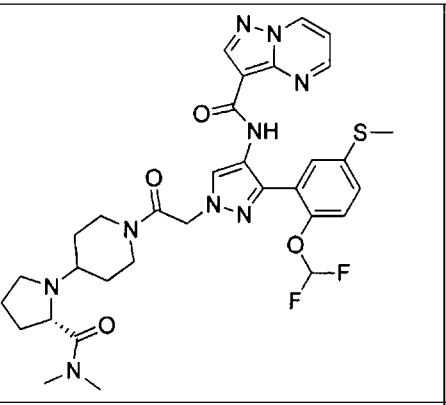
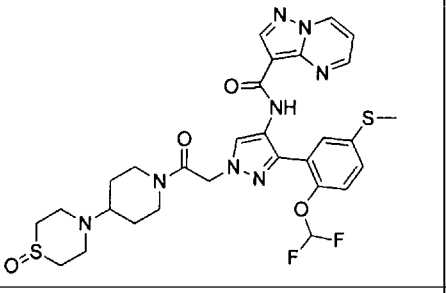
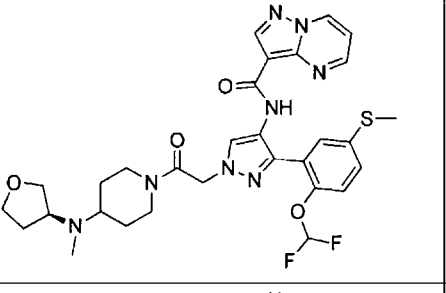
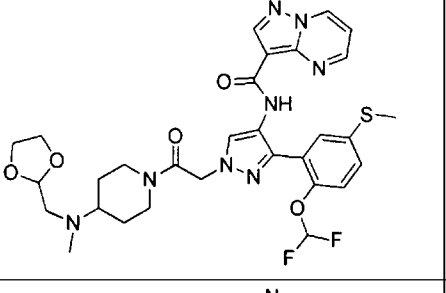
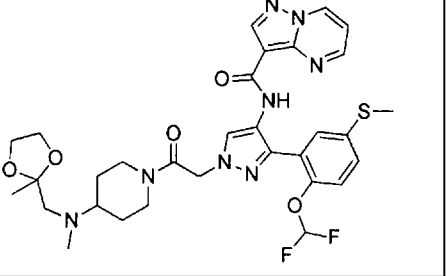
21		N-[1-[2-[4-(3-氰基丙基)哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
22		N-[1-[2-[4-[[2-(氮雜環丁-1-基)-2-側氧基-乙基]-甲基-胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
23		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
24		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[2,2-二氟丙基(甲基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
25		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[[4-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-(2-(4-((4-(2-(二甲胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
26		N-[1-[2-[4-[(2-氰基-2-甲基-丙基)-甲基-胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

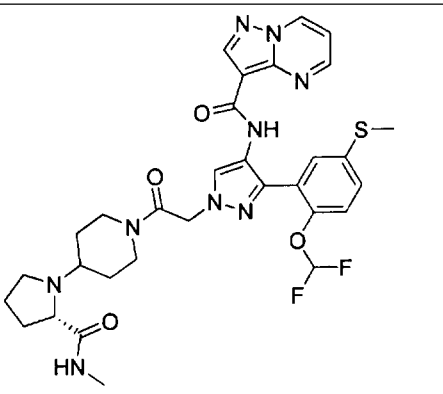
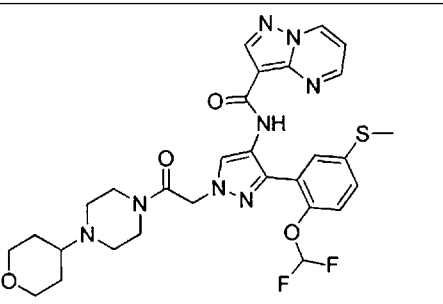
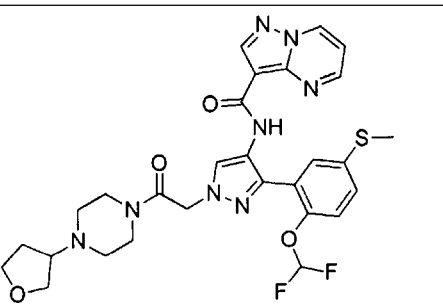
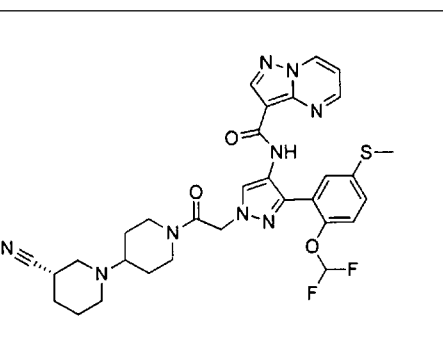
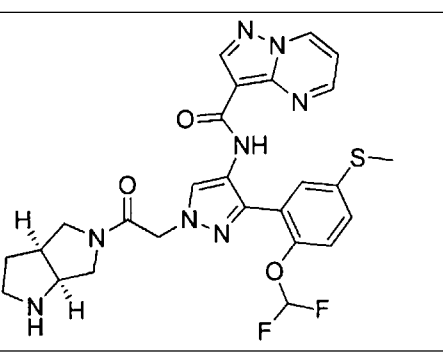
27		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-硫基(N-嗎啉基)-1-哌啶基)乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
28		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-(甲胺基)乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
29		N-[1-[2-[4-[2-氰基丙基(甲基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
30		N-[1-[2-[4-(2-氰基丙胺基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
31		N-[1-[2-[4-(3-氰基-1-哌啶基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
32		N-[1-[2-[4-(3-氰基吡咯啉-1-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

33		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[[1-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
34		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-(1-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氫吡咯并[2,3-c]吡咯-5-基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
35		N-[1-[2-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
36		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-(氧雜環丁-3-基胺基)乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
37		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[[[2R)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

38		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[[(3R)-四氫吡喃-3-基]胺基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
39		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-(1-甲基-3,4,4a,5,7,7a-六氫-2H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
40		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[(3-羥基環丁基)胺基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
41		N-[1-[2-[4-[(1-氰基環丙基)甲胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

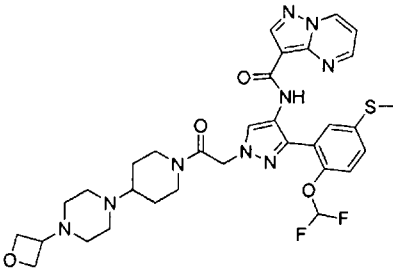
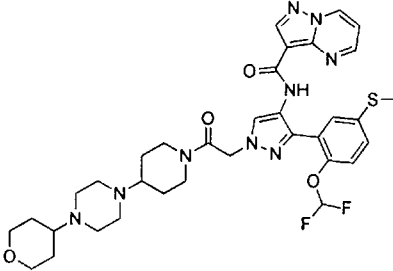
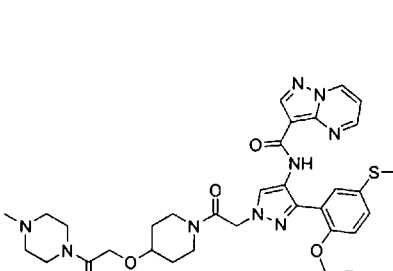
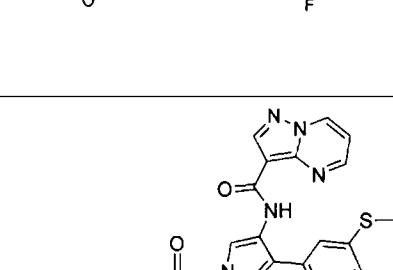
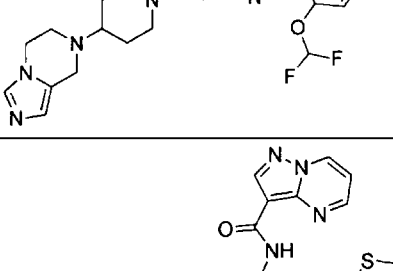
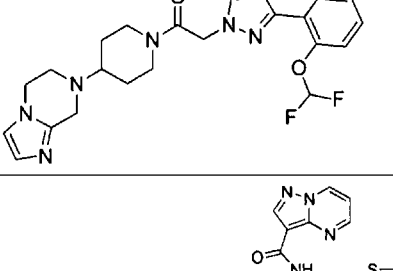
42		N-[1-[2-[4-[(1-氟基環丙基)甲基-甲基-胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
43		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2S)-2-(二甲基胺甲醯基)吡咯啉-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
44		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2S)-2-(甲基胺甲醯基)吡咯啉-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
45		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
46		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[甲基(氧雜環丁-3-基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-(2-(4-(甲基(氧雜環丁-3-基)胺基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

47		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2S)-2-(二甲基胺甲醯基)吡咯啉-1-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
48		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-[4-(1-側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-1-哌啶基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
49		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[甲基-[(3S)-四氫呋喃-3-基]胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
50		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[1,3-二氧戊環-2-基甲基(甲基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
51		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[甲基-[(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)甲基]胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

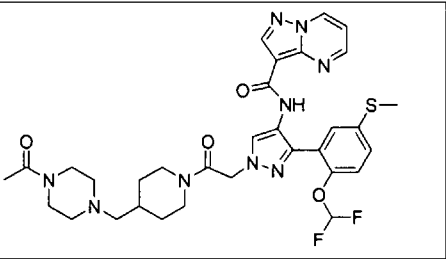
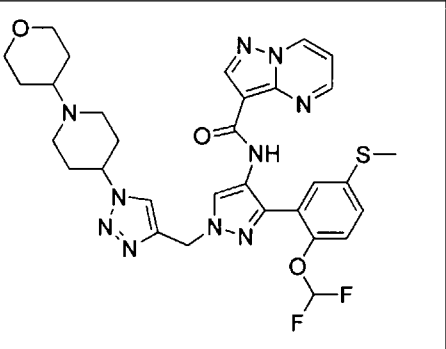
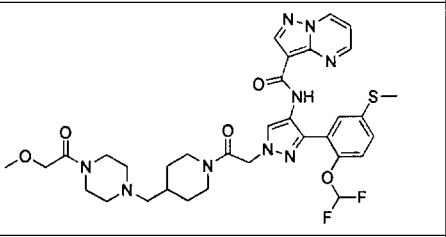
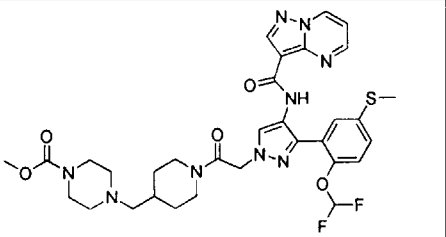
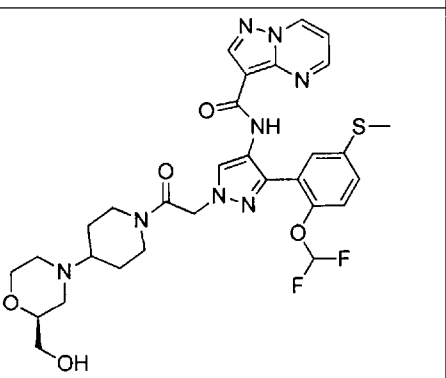
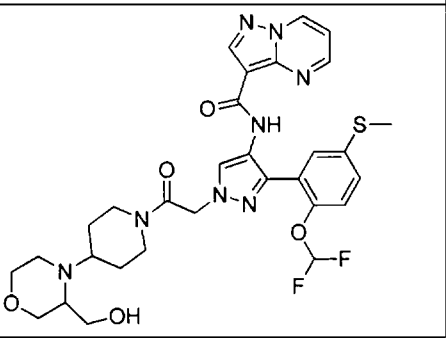
52		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2S)-2-(甲基胺甲醯基)吡咯啉-1-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
53		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-四氫哌喃-4-基哌嗪-1-基)乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
54		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-四氫呋喃-3-基哌嗪-1-基)乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
55		N-[1-[2-[4-[(3S)-3-氰基-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[1-(2-[4-[(3S)-3-氰基哌啶-1-基]哌啶-1-基]-2-側氧基乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
56		N-[1-[2-[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-六氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡咯-5-基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

57		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
58		N-[1-[2-[4-[(3R)-3-氰基-1-哌啶基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[1-(2-[4-[(3R)-3-氰基哌啶-1-基]哌啶-1-基]-2-側氧基乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
59		N-[1-[2-[4-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
60		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[甲基-[(3R)-四氫呋喃-3-基]胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
61		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
62		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

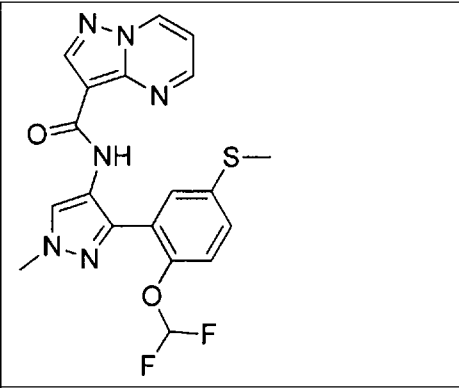
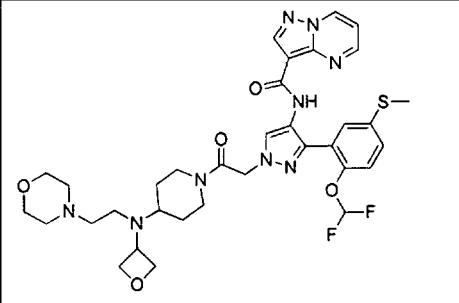
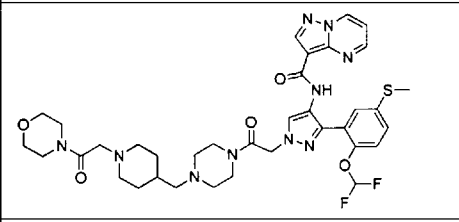
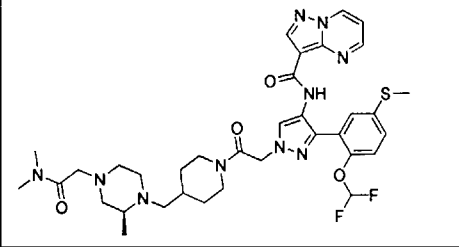
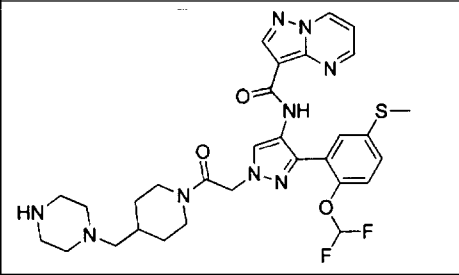
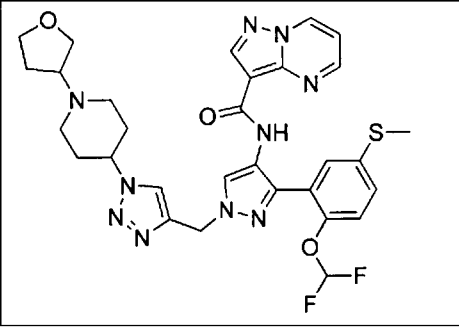
63		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(甲基硫基)苯基]-1-[2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]-2-側氧基-乙基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
64		N-[1-[2-[4-(3-氰基丙胺基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
65		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
66		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-四氫硫代哌喃-4-基哌嗪-1-基)乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
67		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-(3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
68		N-[1-[2-[4-[[3-(氮雜環丁-1-基)-3-側氧基-丙基]-甲基-胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

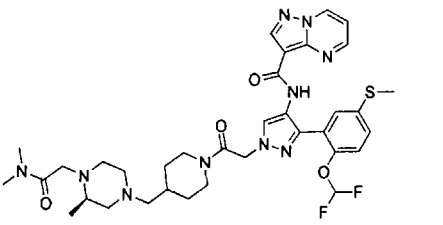
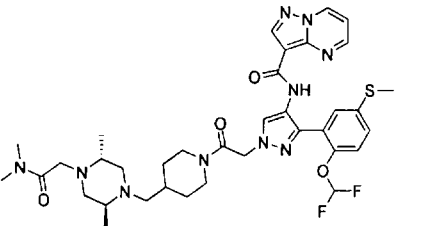
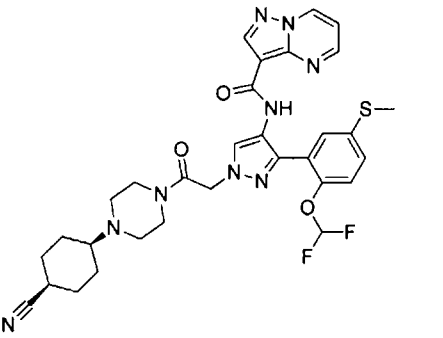
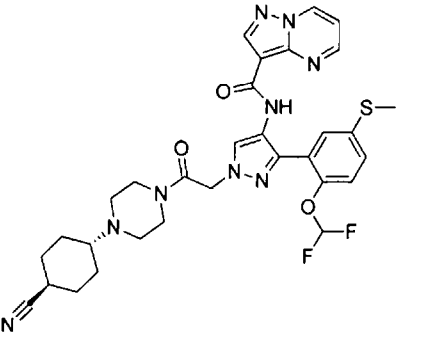
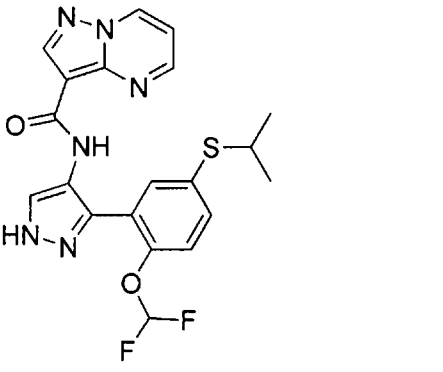
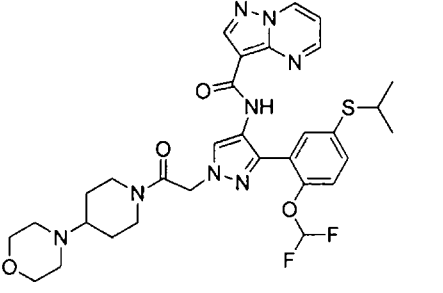
69		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
70		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-[4-(4-四氫哌喃-4-基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
71		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基-乙氧基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-(2-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基乙氧基)哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
72		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-(6,8-二氫-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
73		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-(6,8-二氫-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
74		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[[4-[2-(二甲胺基)乙醯基]哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

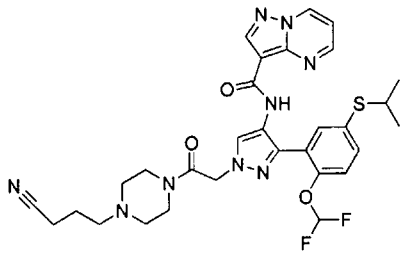
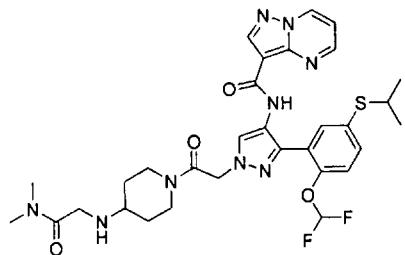
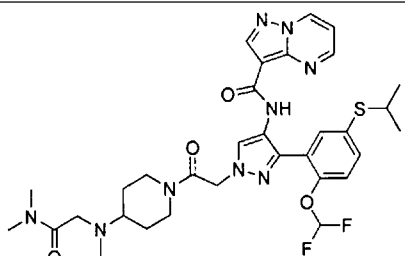
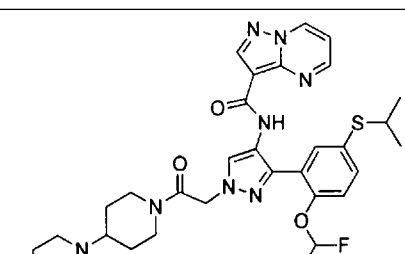
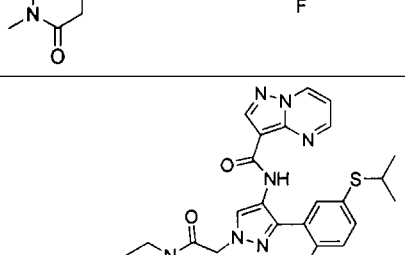
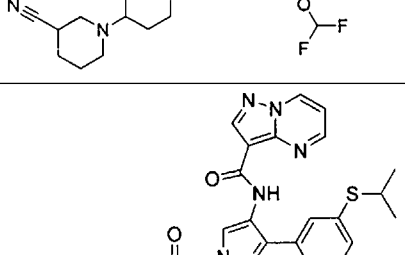
75		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
76		N-[1-[3-(氰基甲基)-1-甲基-氧雜環丁烷-3-基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-(1-(3-(氰基甲基)-1-甲基氧雜環丁烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
77		N-[1-[3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-(1-(3-(氰基甲基)氧雜環丁烷-3-基)-3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
78		3-(氰基甲基)-3-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-4-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-羰胺基)吡啶-1-基]氧雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯
79		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-(6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡嗪-5-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

80		N-[1-[2-[4-[(4-乙醯基哌嗪-1-基)甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
81		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[[1-(1-四氫哌喃-4-yl)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-(3-(2-(二氟甲氧基)-5-(甲硫基)苯基)-1-((1-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
82		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(4-(2-甲氧基乙醯基)哌嗪-1-基)甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
83		4-[[1-[2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰胺基)吡唑-1-基]乙醯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-甲酸甲酯
84		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2S)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
85		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[3-(羥基甲基)嗎啉-4-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

86		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2R)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
87		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2R)-4-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
88		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[4-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
89		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[1-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
90		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[[1-[1-(氧雜環丁-3-基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

91		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
92		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[2-(N-嗎啉基)乙基(氧雜環丁-3-基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
93		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[1-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]甲基]哌啶-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
94		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2S)-4-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]-2-甲基-哌啶-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
95		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-[4-(哌嗪-1-基甲基)-1-哌啶基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
96		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[[1-(1-四氫吡喃-3-yl)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

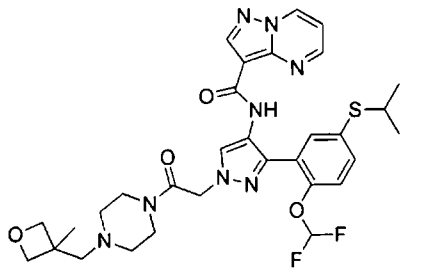
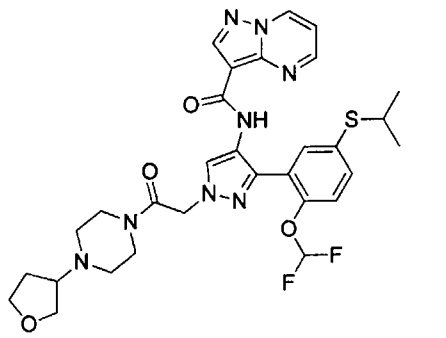
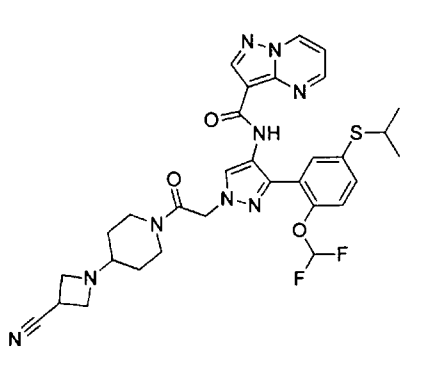
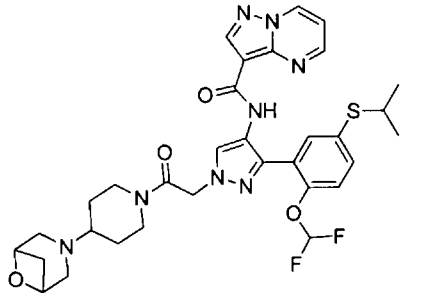
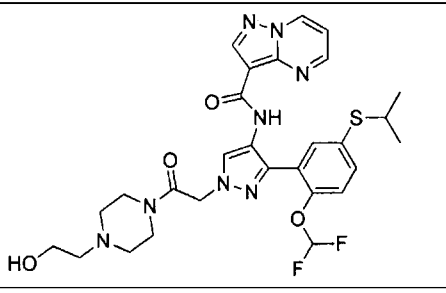
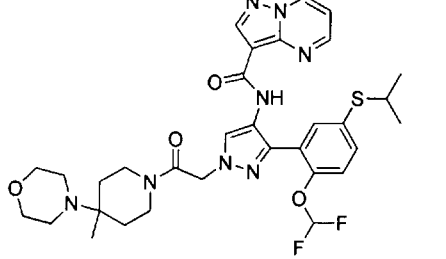
97		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(3R)-4-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]-3-甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
98		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2S,5R)-4-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
99		N-[1-[2-[4-(4-氟基環己基)哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
100		N-[1-[2-[4-(4-氟基環己基)哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
101		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
102		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-(4-(N-嗎啶基)-1-哌啶基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

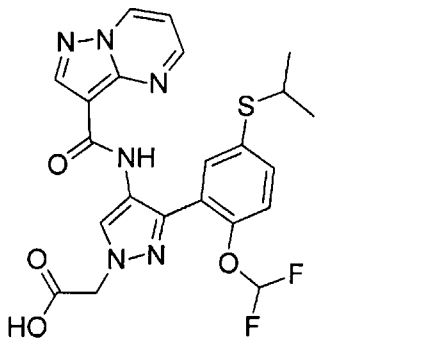
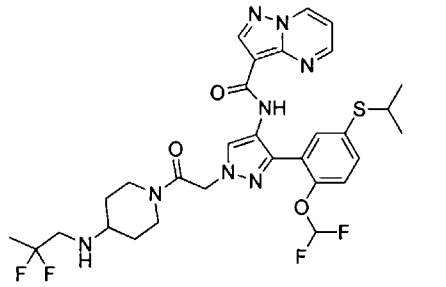
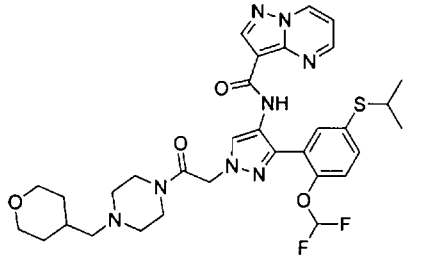
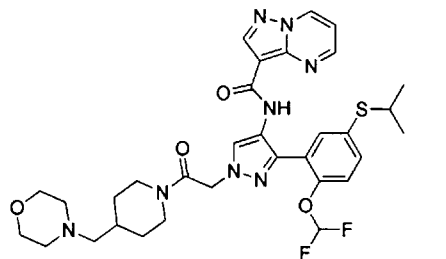
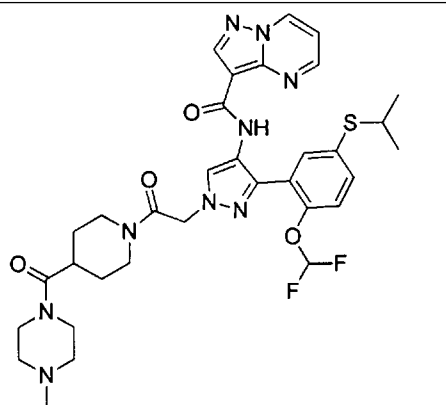
103		N-[1-[2-[4-(3-氰基丙基)哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
104		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
105		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]-甲基-胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
106		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌嗪-1-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
107		N-[1-[2-[4-(3-氰基-1-哌啶基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
108		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-[4-(3-側氧基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

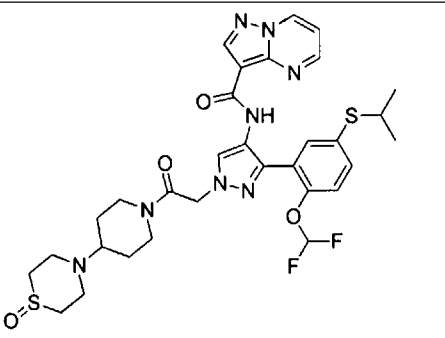
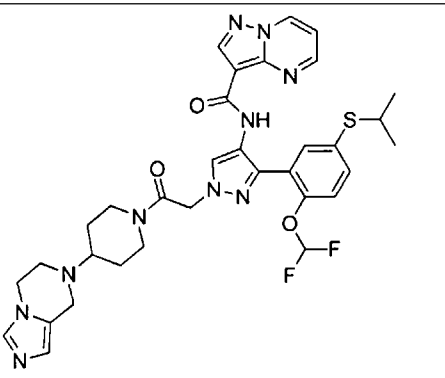
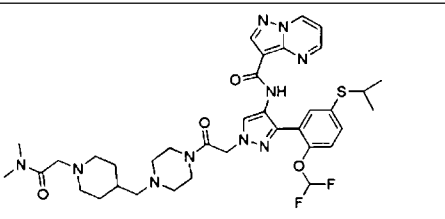
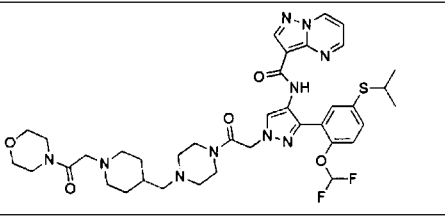
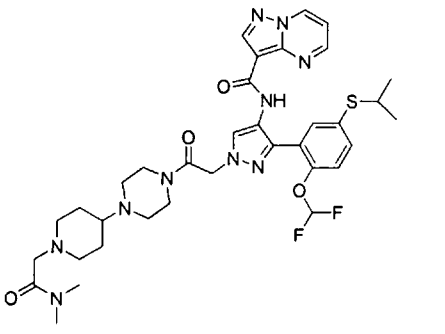
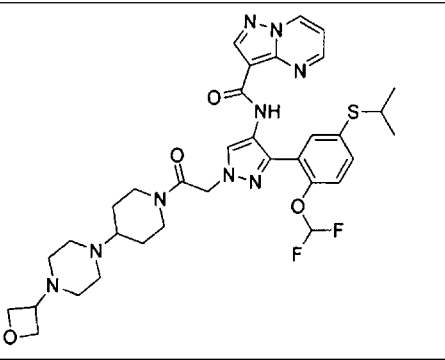
109		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
110		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[甲基(氧雜環丁-3-基)胺基]-1-咪唑基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
111		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-硫代(N-嗎啉基)-1-咪唑基)乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
112		N-[1-(2-胺乙基)-3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
113		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[[2-(2R)-吡咯啶-2-基]甲基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
114		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[4-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]吡嗪-1-基]甲基]-1-咪唑基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

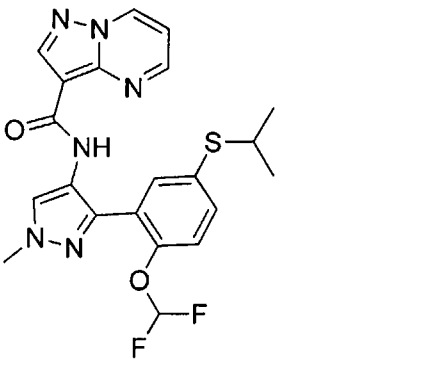
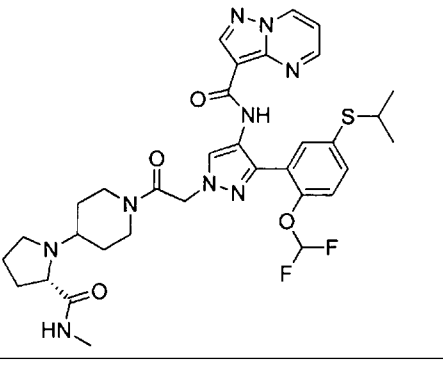
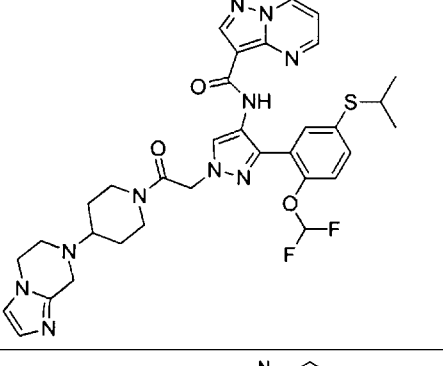
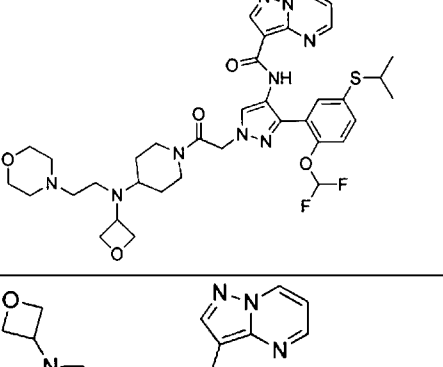
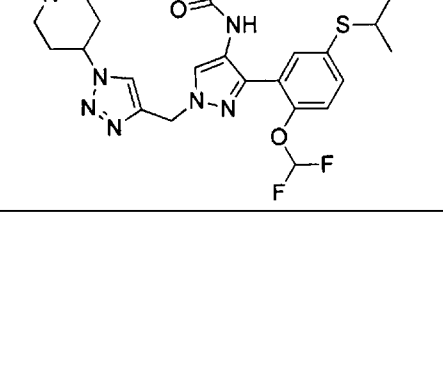
115		N-[1-[2-[4-[(1-氟基環丙基)甲胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
116		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
117		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
118		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
119		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-四氫硫代哌喃-4-基)哌嗪-1-基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
120		N-[1-[2-[4-[(2-氟基-2-甲基-丙基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

121		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
122		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
123		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[1,3-二氧戊環-2-基甲基(甲基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
124		N-[1-[2-(1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
125		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-四氫哌喃-4-基哌嗪-1-基)乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
126		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(3-羥基丙基)哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

127		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
128		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-四氫呋喃-3-基哌嗪-1-基)乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
129		N-[1-[2-[4-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-(1-[2-[4-(3-氰基氮雜環丁烷-1-基)哌啶-1-基]-2-側氧基乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
130		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
131		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
132		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-(4-甲基-4-(N-嗎啶基)-1-哌啶基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

133		2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰胺基)吡唑-1-基]乙酸
134		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(2,2-二氟丙胺基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
135		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
136		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-((N-嗎啶基)甲基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
137		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

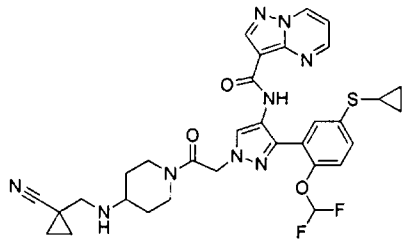
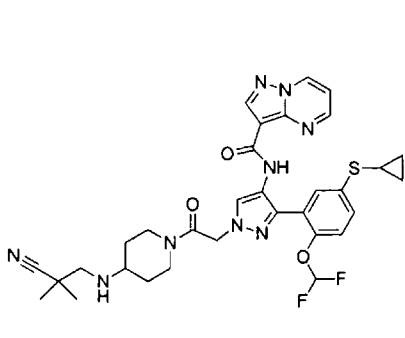
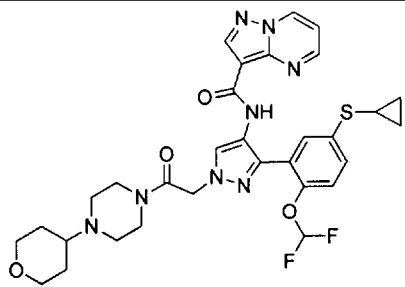
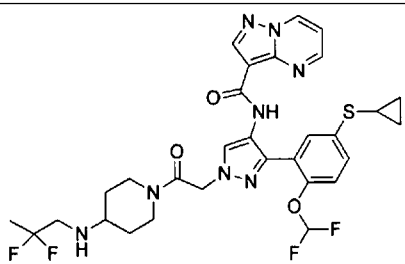
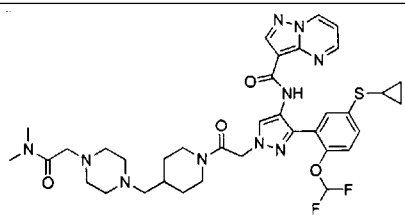
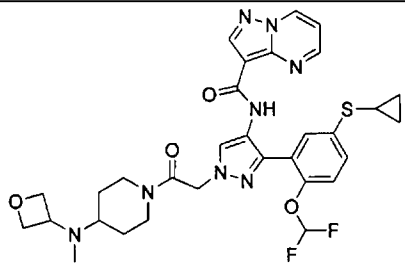
138		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-[4-(1-側氧基-1,4-噻嗪烷-4-基)-1-哌啶基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
139		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(6,8-二氫-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
140		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[[1-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
141		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[[1-(2-(N-嗎啶基)-2-側氧基-乙基)-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
142		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[1-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]-4-哌啶基]哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
143		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[4-(氧雜環丁-3-基)哌嗪-1-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

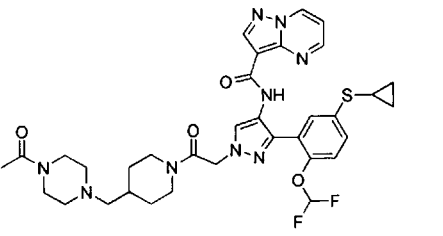
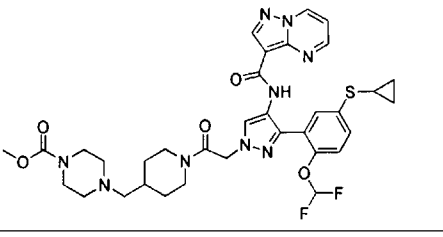
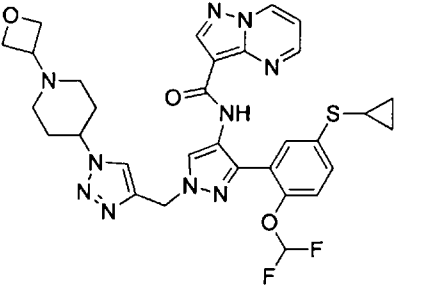
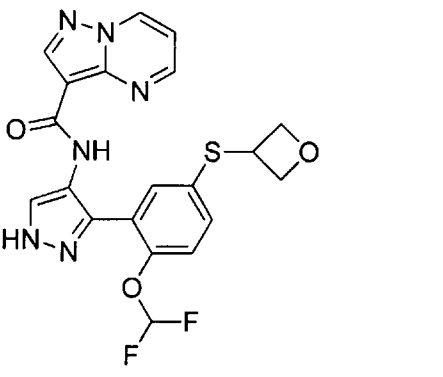
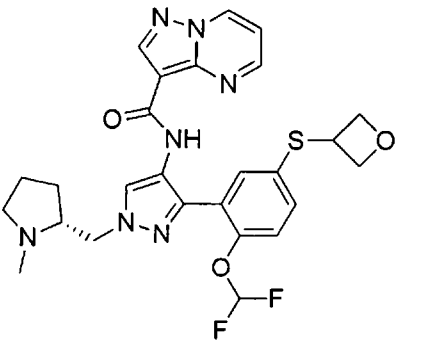
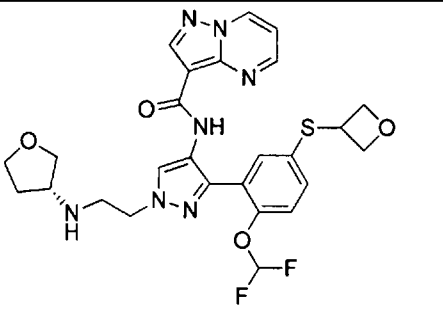
144		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
145		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2S)-2-(甲基胺甲醯基)吡咯啶-1-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
146		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-(6,8-二氫-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
147		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[2-(N-嗎啶基)乙基(氧雜環丁-3-基)胺基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
148		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[[1-[1-(氧雜環丁-3-基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

149		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2S)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-基]-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
150		4-[[1-[2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰胺基)吡唑-1-基]乙醯基]-4-吡啶基]甲基]哌嗪-1-甲酸甲酯 或 4-[[1-(2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-4-[吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺基]-1H-吡唑-1-基]乙醯基)哌啶-4-基]甲基]哌嗪-1-甲酸甲酯
151		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-側氧基-2-[4-(哌嗪-1-羰基)-1-吡啶基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
152		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[4-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
153		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(3R)-3-(羥基甲基)嗎啉-4-基]-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
154		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[甲基-(2-(N-嗎啉基)-2-側氧基-乙基)胺基]-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

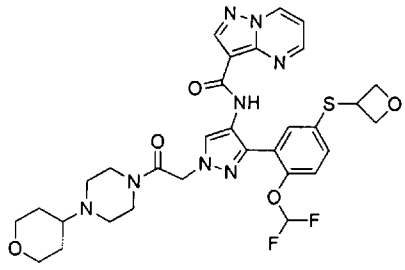
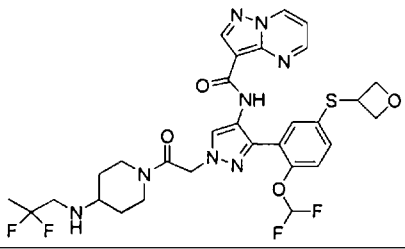
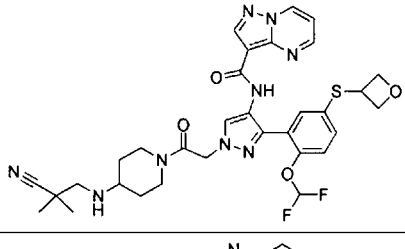
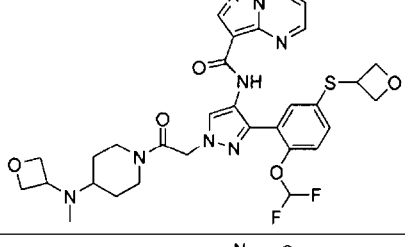
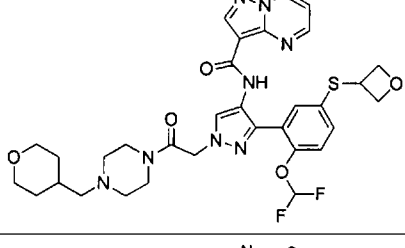
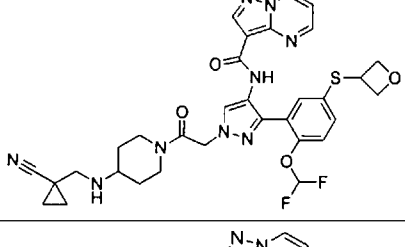
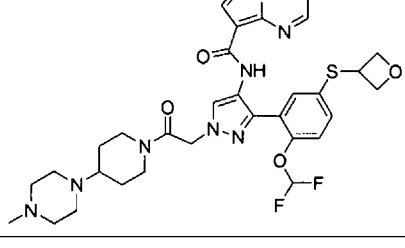
155		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(2R)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
156		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[[1-(1-四氫呋喃-3-yl)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(丙-2-基硫基)苯基]-1-[[1-[1-(氧雜環戊-3-基)哌啶-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
157		N-[1-[2-[4-[(4-乙醯基哌嗪-1-基)甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
158		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-異丙基硫基-苯基]-1-[2-[4-[(3S)-3-(羥基甲基)嗎啉-4-基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
159		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]硫基-苯基]-1-甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-[(1,3-二氟丙-2-基)硫基]苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

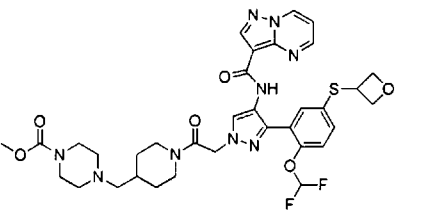
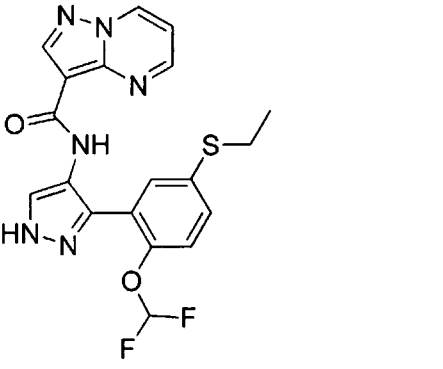
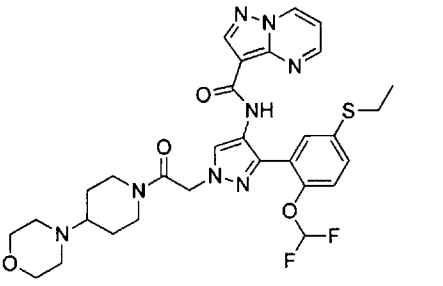
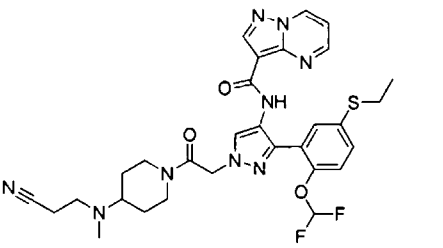
160		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
161		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-(4-(N-嗎啉基)-1-哌啶基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
162		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-[4-((N-嗎啉基)甲基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
163		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-[4-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌嗪-1-基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-(2-[4-[2-(嗎啉-4-基)乙基]哌嗪-1-基]-2-側氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
164		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
165		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-側氧基-2-[4-(四氫哌喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

166		N-[1-[2-[4-[(1-氟基環丙基)甲胺基]-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
167		N-[1-[2-[4-[(2-氟基-2-甲基-丙基)胺基]-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[1-(2-[4-[(2-氟基-2,2-二甲基乙基)胺基]吡啶-1-基]-2-側氧基乙基)-3-[5-(環丙基硫基)-2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
168		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-側氧基-2-(4-四氫吡喃-4-基)哌嗪-1-基]乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
169		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-[4-(2,2-二氟丙胺基)-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
170		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-[4-[4-[2-(二甲胺基)-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]甲基]-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
171		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[2-[4-[甲基(氧雜環丁-3-基)胺基]-1-吡啶基]-2-側氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

172		N-[1-[2-[4-[(4-乙醯基哌嗪-1-基)甲基]-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]-3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
173		4-[[1-[2-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰胺基)吡唑-1-基]乙醯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-甲酸甲酯
174		N-[3-[5-環丙基硫基-2-(二氟甲氧基)苯基]-1-[[1-[1-(氧雜環丁-3-基)-4-哌啶基]三唑-4-基]甲基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
175		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
176		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-[(2R)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
177		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-[(3R)-四氫呋喃-3-基]胺基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

178		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-(甲胺基)乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
179		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-[(3-羥基環丁基)胺基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-(2-[[反-3-羥基環丁基]胺基]乙基)-1H-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
180		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-[(3R)-四氫哌喃-3-基]胺基]乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
181		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
182		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-(4-(N-嗎啉基)-1-哌啶基)-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
183		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-[4-((N-嗎啉基)甲基)-1-哌啶基]-2-側氧基-乙基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

184		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧杂环丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-侧氧基-2-(4-四氢吡喃-4-基吡啶-1-基)乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺
185		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧杂环丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-[4-(2,2-二氟丙胺基)-1-吡啶基]-2-侧氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺
186		N-[1-[2-[4-[(2-氧基-2-甲基-丙基)胺基]-1-吡啶基]-2-侧氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧杂环丁-3-基硫基)苯基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺
187		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧杂环丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-[4-[甲基(氧杂环丁-3-基)胺基]-1-吡啶基]-2-侧氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺
188		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧杂环丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-侧氧基-2-[4-(四氢吡喃-4-基甲基)吡啶-1-基]乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺
189		N-[1-[2-[4-[(1-氧基环丙基)甲胺基]-1-吡啶基]-2-侧氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧杂环丁-3-基硫基)苯基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺
190		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧杂环丁-3-基硫基)苯基]-1-[2-[4-(4-甲基吡啶-1-基)-1-吡啶基]-2-侧氧基-乙基]吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺

191		4-[[1-[2-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(氧雜環丁-3-基 硫基)苯基]-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰胺基)吡 唑-1-基]乙醯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-甲酸甲 酯
192		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-乙基硫基-苯基]-1H- 吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 或 N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-(乙基硫基)苯基]-1H- 吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
193		N-[3-[2-(二氟甲氧基)-5-乙基硫基-苯基]-1-[2- (4-(N-嗎啶基)-1-哌啶基)-2-側氧基-乙基]吡唑- 4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
194		N-[1-[2-[4-[2-氰基乙基(甲基)胺基]-1-哌啶 基]-2-側氧基-乙基]-3-[2-(二氟甲氧基)-5-乙基 硫基-苯基]吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲 醯胺

酶促分析

JAK酶分析如下進行：

分離之重組 JAK1 及 JAK2 激酶結構域之活性藉由使用 Caliper LabChip®技術(Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA)監測衍生自 JAK3 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr，在 N 端上經 5-羧基螢光素螢光標記)之胜肽磷酸化來量測。為了測定抑制常數(K_i)，化合物在 DMSO 中連續稀釋且添加至以 2% 最終 DMSO 濃度含有純化酶(1.5 nM JAK1 或 0.2 nM JAK2)、100 mM HEPES 緩衝液(pH 7.2)、0.015% Brij-35、1.5 μ M 胜肽受質、ATP (25 μ M)、10 mM $MgCl_2$ 、4 mM DTT 之 50

μL激酶反應物中。反應物在22℃下在384孔聚丙烯微量滴定板中培育30分鐘，且隨後藉由添加25 μL含有溶液(100 mM HEPES緩衝液(pH 7.2)，0.015%Brij-35，150 mM EDTA)之EDTA中止，由此產生50 mM之最終EDTA濃度。在激酶反應終止之後，磷酸化產物之比例使用Caliper LabChip® 3000根據製造商說明書測定為總體胜肽受質分數。 K_i 值接著使用經修改用於ATP競爭性抑制之莫里森緊束縛模型(Morrison tight binding model)(Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969)；William, J.W.及Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979))測定 $[K_i = K_{i,app} / (1 + [ATP] / K_{m,app})]$ 。用於代表性化合物之資料展示於表2中。

細胞株中之**JAK1**路徑分析如下進行：

抑制劑效能(EC_{50})在經設計以量測JAK1依賴性STAT磷酸化的基於細胞分析中測定。如上文所提及，藉由阻斷Jak/Stat信號傳導路徑抑制IL-4、IL-13及IL-9信號傳導可減輕臨床前肺炎模型中之哮喘症狀(Mathew等人, 2001, J Exp Med 193(9): 1087-1096；Kudlacz等人, 2008, Eur J. Pharmacol 582(1-3): 154-161)。

在一個分析方法中，獲自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection)(ATCC；Manassas，VA)之TF-1人類紅白血病細胞用於量測IL-13刺激下游的JAK1依賴性STAT6磷酸化。在分析中使用之前，TF-1細胞在補充有0.5%炭/聚葡萄糖剝離胎牛血清(FBS)、0.1 mM非必需胺基酸(NEAA)及1 mM丙酮酸鈉之OptiMEM介質(Life Technologies，Grand Island，NY)中缺乏GM-CSF隔夜。分析在384孔板中在無血清OptiMEM介質中使用300,000個細胞/孔進行。在第二分析方法中，在實

驗之前一天，將獲自ATCC之BEAS-2B人類支氣管上皮細胞以100,000個細胞/孔施加至96孔板。BEAS-2B分析在完全生長培養基(支氣管上皮細胞基礎介質加上bulletkit；Lonza；Basel，Switzerland)中。

僅在使用之前，將測試化合物在DMSO中以1:2連續稀釋且隨後在介質中以1:50稀釋。稀釋之化合物添加至細胞獲得0.2%之最終DMSO濃度，且在37℃下培育30 min (用於TF-1分析)或1小時(用於BEAS-2B分析)。接著，細胞用人類重組細胞因子以其如前針對各個別批次所測定的各別EC₉₀濃度刺激。細胞用IL-13 (R&D Systems，Minneapolis，MN)在37℃下刺激15 min。TF-1細胞反應物藉由直接添加10×溶解緩衝液(Cell Signaling Technologies，Danvers，MA)中止，然而BEAS-2B細胞培育藉由移除介質且添加1×溶解緩衝液停止。所得樣品在板中在-80℃下冷凍。對STAT6磷酸化之化合物介導抑制使用MesoScale Discovery (MSD)技術(Gaithersburg，MD)在細胞溶胞物中量測。EC₅₀值測定為針對50%抑制STAT磷酸化所要的化合物濃度相對於針對DMSO對照物所量測之化合物濃度。用於代表性化合物之資料展示於表2中。

表2：

實例	JAK1 Ki (uM)	JAK2 Ki (uM)	P-STAT6 BEAS2B+IL13 IC50 (uM)	LCMS (ESI) m/z [M+H] ⁺	LCMS 方法	LCMS RT (Min)
1	0.000079	0.000041	0.0026	417.1	A	1.81
2	0.00028	0.00042	0.025	624.1	C	2.53
3	0.0017	0.00057	0.43	433	C	2.07
4	0.00045	0.00016	0.035	449	C	2.3
5	0.00029	0.0004	0.015	627.4	A	1.81
6	0.00049	0.00061	0.018	571.2	A	1.81
7	0.0003	0.00049	0.0048	641.3	A	2.39
8	0.00029	0.00039	0.018	610.2	A	2
9	0.00044	0.00028	0.0052	500.2	A	2.43
10	0.00049	0.00027	0.0088	530.2	A	2.37
11	0.00032	0.00021	0.0059	530.2	A	1.47
12	0.00041	0.00032	0.006	514.2	H	1.37
13	0.00044	0.0009	0.057	656.3	A	2.38

14	0.00032	0.00068	0.089	682.3	F	2.81
15	0.00028	0.00038	0.31	640.2	F	1.31
16	0.00039	0.0005	0.018	656.3	A	1.63
17	0.00027	0.00053	0.005	638.3	A	1.47
18	0.00024	0.00037	0.006	650.3	A	1.48
19	0.00024	0.00039	0.0074	635.2	A	1.49
20	0.0002	0.00033	0.011	638.3	A	1.48
21	0.00027	0.00033	0.0091	610.2	A	1.44
22	0.00032	0.00062	0.13	668.1	F	1.02
23	0.00024	0.00031	0.061	654.3	A	1.8
24	0.00022	0.00032	0.0049	649.1	F	1.06
25	0.00031	0.00051	0.018	725.4	A	1.39
26	0.00024	0.00039	0.012	652.3	D	1.94
27	0.00023	0.00032	0.0051	643.2	A	1.49
28	0.00022	0.00026	0.003	474.1	F	0.98
29	0.00026	0.00037	0.009	638.3	D	1.82
30	0.00029	0.00038	0.0087	624.2	F	1.09
31	0.00019	0.00025	0.0083	650.3	A	1.48
32	0.00023	0.00033	0.011	636.2	J	2.8
33	0.00038	0.00073	0.035	725.4	A	1.32
34	0.00028	0.0003	0.0053	583.2	F	0.98
35	0.00039	0.0004	0.019	583.2	A	1.43
36	0.00036	0.00029	0.0098	516.1	F	1.98
37	0.00022	0.00048	0.0099	514.2	A	2.51
38	0.00023	0.00019	0.02	544.2	A	1.5
39	0.0003	0.00033	0.019	597.1	D	1.6
40	0.00028	0.00025	0.0095	530.1	D	1.4
41	0.00027	0.00045	0.02	636.3	A	1.46
42	0.00017	0.00026	0.013	650.3	P	3.14
43	0.00035	0.00087	0.076	696.2	D	1.59
44	0.00038	0.00072	0.073	682.1	D	1.63
45	0.00032	0.00068	0.044	641.1	J	2.92
46	0.00025	0.00044	0.022	627.1	D	1.45
47	0.00052	0.0013	0.35	682.3	A	1.47
48	0.00029	0.00044	0.41	659.1	J	2.48
49	0.00028	0.00062	0.015	641.1	F	2
50	0.0005	0.00096	0.018	657.1	D	1.58
51	0.00043	0.00097	0.026	671.1	D	1.72
52	0.00029	0.00044	0.043	667.6	A	1.49
53	0.00027	0.00032	0.012	627.2	D	1.49
54	0.00023	0.00031	0.012	613.2	D	1.47
55	0.00027	0.00052	0.011	650.3	A	1.5
56	0.00041	0.00048	0.084	569.2	A	1.43
57	0.00026	0.00043	0.018	641.3	A	2.04
58	0.0002	0.00033	0.013	650.3	A	1.51
59	0.0002	0.00034	0.015	622.2	A	2.4
60	0.00031	0.00052	0.014	641.2	D	1.51
61	0.00025	0.00048	0.013	641.3	A	2.41
62	0.00027	0.00038	0.16	675.3	A	2.1
63	0.00035	0.0007	0.022	640.3	J	2.67

64	0.00033	0.00048	0.052	624.3	A	2.31
65	0.00041	0.00049	0.015	641.2	J	2.69
66	0.0002	0.00024	0.005	643.2	A	2.25
67	0.00019	0.00027	0.0089	540.2	A	1.82
68	0.00047	0.00085	0.3	682.3	J	2.76
69	0.00035	0.00071	0.05	682.4	A	2.38
70	0.00042	0.00082	0.038	710.3	J	2.71
71	0.00059	0.0011	0.083	698.4	F	2.39
72	0.0004	0.00036	0.11	663.3	D	1.44
73	0.00023	0.00025	0.039	663.3	J	2.8
74	0.0003	0.00058	0.05	725.4	A	1.89
75	0.00028	0.00038	0.012	639.3	A	2.05
76	0.0014	0.001	0.06	525.2	F	2.07
77	0.00047	0.00033	0.027	511.1	F	2.03
78	0.00092	0.00072	0.069	611.2	F	3.65
79	0.00039	0.00044	0.035	663	A	2.63
80	0.00026	0.00043	0.016	682.3	D	1.51
81	0.00035	0.00023	0.0081	665	C	1.48
82	0.00029	0.00041	0.034	712.3	D	1.51
83	0.0003	0.00044	0.01	698.3	F	1.01
84	0.00037	0.00053	0.044	657.3	A	1.41
85	0.00033	0.00038	0.11	657.3	A	1.42
86	0.00031	0.00042	0.12	657.4	A	1.93
87	0.00039	0.00061	0.035	739	A	2.33
88	0.00032	0.00049	0.47	753.4	A	1.67
89	0.00051	0.00078	0.2	711.4	A	2.32
90	0.00032	0.00014	0.022	637.3	D	2.22
91	0.00013	0.000071	0.0039	431.1	A	1.81
92	0.00061	0.00077	1	726.4	K	2.63
93	0.00044	0.00071	0.026	767.4	A	2.35
94	0.00046	0.00063	0.062	739.5	A	1.43
95	0.00037	0.00068	0.15	640.4	D	1.45
96	0.0003	0.0002	0.014	651.4	D	1.94
97	0.00038	0.00062	0.03	739.5	D	1.58
98	0.00064	0.0012	0.037	753.4	D	1.63
99	0.00038	0.00056	0.0095	650.3	D	1.61
100	0.00041	0.0006	0.0094	650.3	D	1.62
101	0.0002	0.000093	0.0037	445.2	A	1.84
102	0.00038	0.00085	0.02	655.4	A	2
103	0.00033	0.00075	0.041	638.3	A	1.56
104	0.00042	0.0012	0.16	670.1	H	1.07
105	0.00043	0.0013	0.072	684.1	H	1.07
106	0.0004	0.00079	0.11	682.3	A	1.53
107	0.00075	0.0017	0.056	678.4	A	1.87
108	0.00037	0.00094	0.85	668.4	K	4.02
109	0.00041	0.00078	0.033	684.3	D	1.58
110	0.00041	0.001	0.027	655.3	D	1.64
111	0.00038	0.001	0.019	671.2	D	1.88
112	0.00039	0.00039	0.018	488.2	A	2.57
113	0.00064	0.00078	0.02	528.3	A	2.08

114	0.0016	0.0039	0.055	753.4	D	1.7
115	0.00065	0.0016	0.034	664.3	J	2.77
116	0.00051	0.001	0.026	630	A	1.58
117	0.0007	0.0014	0.021	585.3	D	1.65
118	0.0006	0.0018	0.04	668.3	H	1
119	0.00047	0.00096	0.03	671.3	D	1.91
120	0.0004	0.0012	0.027	666	K	2.74
121	0.0007	0.0013	0.031	599.4	A	2.2
122	0.00041	0.00085	0.042	659.5	A	1.54
123	0.00079	0.002	0.038	685.3	J	2.68
124	0.00092	0.0011	0.059	611.4	A	1.58
125	0.00047	0.00094	0.017	655.3	D	1.83
126	0.00037	0.00084	0.043	629.3	D	1.54
127	0.00048	0.00097	0.035	655.4	K	2.64
128	0.00058	0.0012	0.047	641.3	A	2.33
129	0.00042	0.00099	0.026	650.3	D	1.72
130	0.00057	0.001	0.019	667.4	A	1.89
131	0.00041	0.0008	0.03	615.3	A	2.55
132	0.00067	0.0012	0.036	669.3	H	1.1
133				503.2	D	1.2
134	0.00051	0.0011	0.027	663.4	K	2.86
135	0.00043	0.00087	0.024	669.4	J	2.65
136	0.00049	0.0012	0.02	669.4	H	1.1
137	0.0005	0.0015	0.066	696.5	H	1.1
138	0.00022	0.00017	0.25	687.3	D	1.47
139	0.00051	0.00084	0.14	691.5	A	2.1
140	0.00063	0.0017	0.051	753.4	D	1.72
141	0.00078	0.0019	0.036	795.4	D	1.67
142	0.00088	0.002	0.11	739.4	D	2.45
143	0.00092	0.0025	0.089	710.4	D	2.46
144	0.00025	0.00014	0.0056	459.1	A	2.02
145	0.0006	0.0016	0.1	696.4	D	1.73
146	0.00037	0.00072	0.17	691.4	D	1.61
147	0.00073	0.0018	1	754.4	O	1.15
148	0.0004	0.00024	0.055	665.4	K	2.7
149	0.00052	0.0012	0.05	685.4	D	1.51
150	0.0006	0.0014	0.015	726.4	D	1.86
151	0.00054	0.0023	0.96	682.5	D	2.26
152	0.00052	0.0013	0.29	781.5	O	1.14
153	0.00041	0.00091	0.11	685.4	D	2.29
154	0.00042	0.0015	0.081	726.4	D	1.63
155	0.00031	0.00099	0.048	685.3	D	1.52
156	0.00036	0.00029	0.021	679.4	M	2.69
157	0.00027	0.00077	0.047	710.4	D	1.65
158	0.00059	0.001	0.091	685.4	D	1.54
159	0.00016	0.000097	0.0039	495.2	D	1.71
160	0.000098	0.000056	0.0073	443.2	N	3.12
161	0.0003	0.00064	0.016	653.3	A	2.58
162	0.00042	0.00098	0.015	667.3	D	2.02
163	0.00043	0.00094	0.024	682.3	D	1.54

164	0.00055	0.0015	0.032	666.4	A	1.44
165	0.0004	0.00067	0.02	667.4	A	1.88
166	0.00029	0.00072	0.017	662.4	A	2.63
167	0.00028	0.00067	0.011	664.4	K	2.66
168	0.00029	0.00046	0.014	653.4	A	1.55
169	0.00043	0.0008	0.02	661.3	A	1.57
170	0.00039	0.00078	0.025	751.4	D	1.63
171	0.00043	0.00078	0.022	653.4	A	1.53
172	0.00045	0.00091	0.032	708.4	D	1.62
173	0.00033	0.00083	0.017	724.4	D	1.81
174	0.00027	0.00021	0.011	663.4	A	1.55
175	0.00023	0.00011	0.0095	459.1	A	1.59
176	0.00038	0.0014	0.028	556.3	A	2.66
177	0.00081	0.00048	0.018	572.2	A	2.34
178	0.00036	0.00064	0.009	516.2	A	1.7
179	0.00074	0.00059	0.026	572.2	O	0.98
180	0.001	0.00076	0.014	586.3	K	2.84
181	0.0008	0.0018	0.083	613.2	A	2.1
182	0.00092	0.0019	0.091	669.3	D	1.4
183	0.00065	0.0015	0.033	683.4	A	2.47
184	0.00056	0.0011	0.074	669.4	A	1.38
185	0.00071	0.0017	0.047	677.4	O	2.04
186	0.00065	0.0018	0.09	680.4	O	2.08
187	0.00054	0.0013	0.25	669.3	O	1.02
188	0.00062	0.0013	0.048	683.4	A	2.49
189	0.001	0.003	0.77	678.4	A	1.41
190	0.0011	0.0038	0.17	682.3	O	0.96
191	0.00044	0.001	0.049	740.4	A	1.42
192	0.00012	0.000055	0.002	431.1	L	3.15
193	0.00036	0.00057	0.017	641.3	A	2.51
194	0.00031	0.00063	0.025	638.3	A	1.53

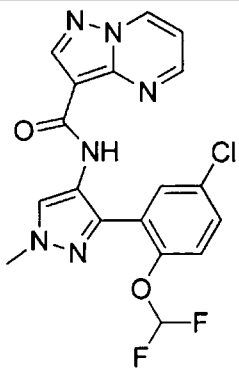
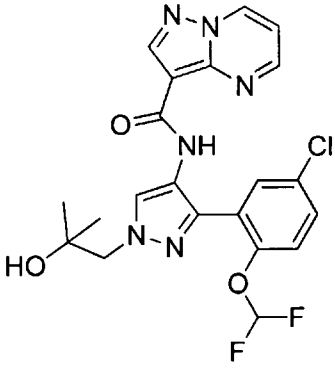
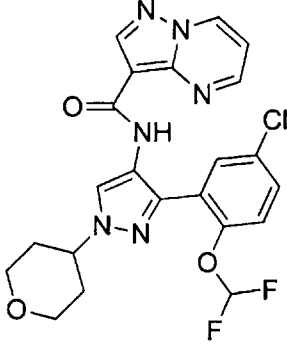
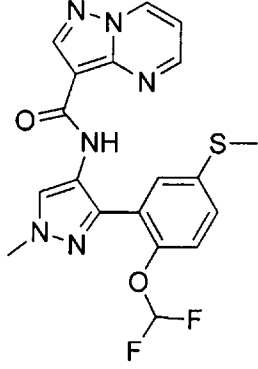
LRRK2分析

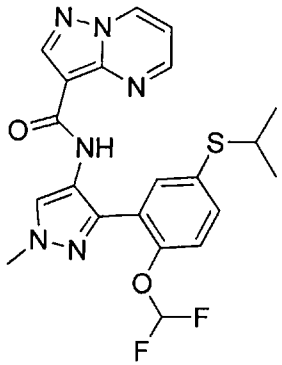
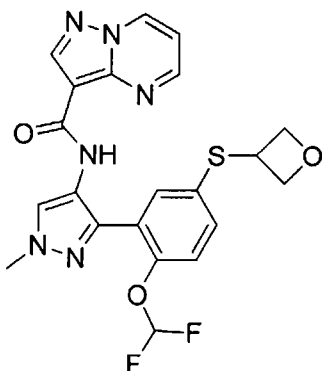
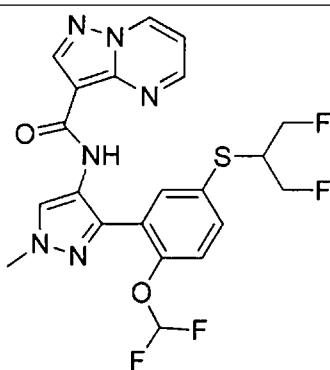
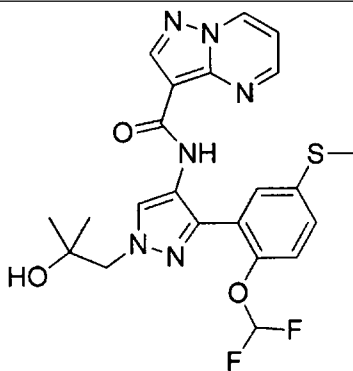
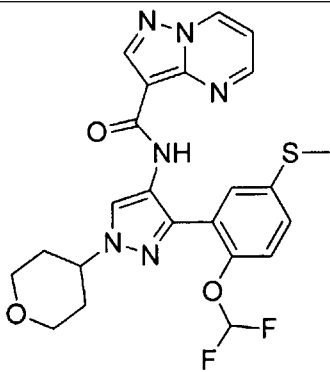
量測IC50值之LRRK2分析條件使用SelectScreen Profiling (75 μM ATP；10點曲線，其中測試化合物以10 μM 3倍稀釋液(10 μm-0.508 nM)起始)按照Life Technologies™ Adapta®分析條件進行的程序。

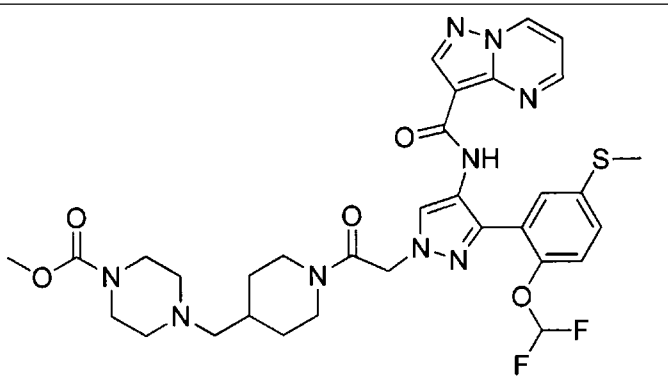
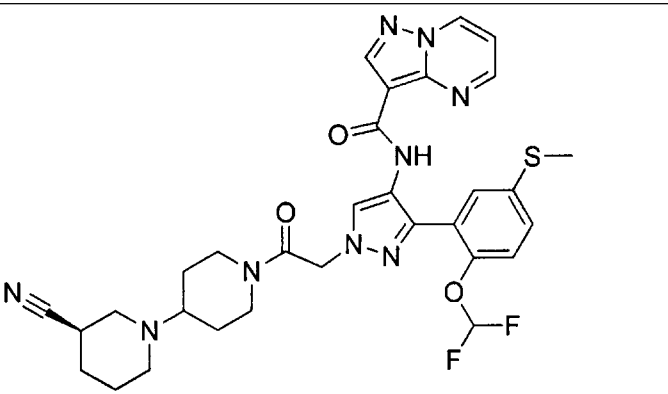
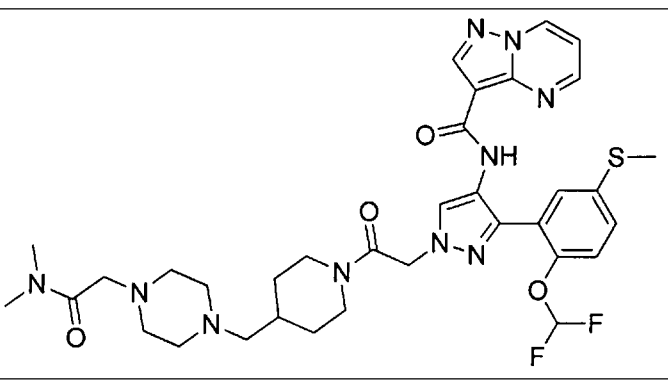
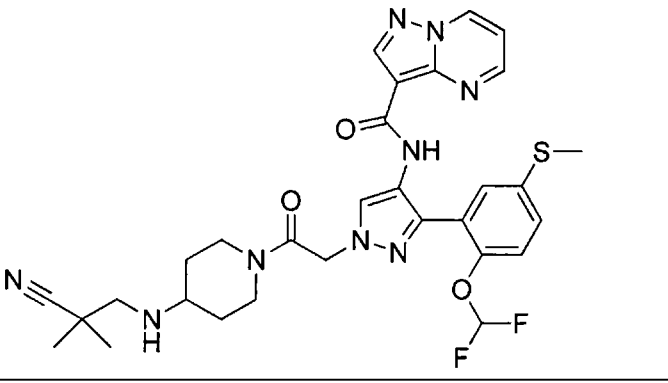
下表展示化合物相對於JAK1及LRRK2之效能。

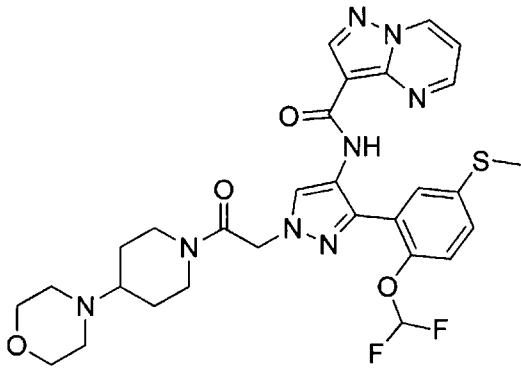
5-硫基苯基化合物D、E、F、G比其5-氯苯基配對A對JAK1之選擇性大於LRRK2。類似地，5-硫基苯基化合物H比其5-氯苯基配對B對JAK1之選擇性大於LRRK2，且5-硫基苯基化合物I比其5-氯苯基配對C對JAK1之選擇性大於LRRK2。5-硫基苯基化合物J、K、L、M及N維持較高程度的

JAK1超過LRRK2選擇性。

化合物	結構	JAK1_Ki (uM)	LRRK2 IC50 (uM)	比 率 (LRRK2 IC50: JAK1 Ki)
A		0.00018	0.0809	449
B		0.00040	0.431	1078
C		0.00069	1.03	1493
D		0.00013	0.193	1485

E		0.00025	2.22	8880
F		0.00029		
G		0.00016		
H				
I		0.00067		

J		0.0003	2.45	8167
K		0.0002	1.7	8500
L		0.00031	2.00	6453
M		0.0002	3.35	16750

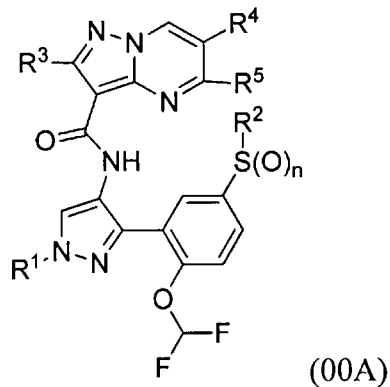
N		0.00029	1.85	6379
---	---	---------	------	------

另外，圖1比較在式(00A)之化合物(右側點)與對應化合物其中基團-S(O)_n-R²替換為Cl (左側點)之間的LRRK2抑制。Y軸代表以0.1 μM測試濃度對LRRK2之抑制%。連接點代表僅在基團-S(O)_n-R²與Cl之間不同的配對。與對應化合物其中基團-S(O)_n-R²替換為Cl相比，各式(00A)之化合物展現對LRRK2抑制減少。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(00A)之化合物，



或其鹽，其中：

R^1 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $-(C_0$ - C_3 烷基)CN、 $-(C_0$ - C_3 烷基)OR^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)R^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)SR^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)NR^aR^b、 $-(C_0$ - C_3 烷基)OCF₃、 $-(C_0$ - C_3 烷基)CF₃、 $-(C_0$ - C_3 烷基)NO₂、 $-(C_0$ - C_3 烷基)C(O)R^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)C(O)OR^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)C(O)NR^aR^b、 $-(C_0$ - C_3 烷基)NR^aC(O)R^b、 $-(C_0$ - C_3 烷基)S(O)₁₋₂R^a、 $-(C_0$ - C_3 烷基)NR^aS(O)₁₋₂R^b、 $-(C_0$ - C_3 烷基)S(O)₁₋₂NR^aR^b、 $-(C_0$ - C_3 烷基)(5-6 員雜芳基)或 $-(C_0$ - C_3 烷基)苯基，其中 R^1 視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、 C_1 - C_3 烷基、側氧基、 $-CF_3$ 、 $-(C_0$ - C_3 烷基)OR^c及 $-(C_0$ - C_3 烷基)NR^cR^d；

R^a 獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、3-10 員雜環基、5-6 員雜芳基、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-S(O)_{1-2}R^c$ 、 $-NR^cS(O)_{1-2}R^d$ 或 $-S(O)_{1-2}NR^cR^d$ ，其中 R^a 之任何 C_3 - C_6 環烷基、3-10 員雜環基及 5-6 員雜芳基視情況經一或多個基團 R^e 取代；

R^b 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基，其中該烷基視情況經獨立地選自由鹵

素及側氧基組成之群的一或多個基團取代；或

R^c 及 R^d 獨立地選自由以下組成之群：氫、3-6員雜環基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_1 - C_3 烷基，其中 R^c 及 R^d 之任何3-6員雜環基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_1 - C_3 烷基視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代；或 R^c 及 R^d 與其所附接之原子結合在一起以形成3-6員雜環基，其視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、 $-CF_3$ 及 C_1 - C_3 烷基；

各 R^e 獨立地選自由以下組成之群：側氧基、 OR^f 、 NR^fR^g 、鹵素、3-10員雜環基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_1 - C_6 烷基，其中 R^e 之任何 C_3 - C_6 環烷基及 C_1 - C_6 烷基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代： OR^f 、 NR^fR^g 、鹵素、3-10員雜環基、側氧基及氰基，且其中 R^e 之任何3-10員雜環基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、氰基、 $-CF_3$ 、 NR^hR^k 、3-6員雜環基及視情況經獨立地選自由鹵素、側氧基、 OR^f 及 NR^hR^k 組成之群的一或多個基團取代之 C_1 - C_3 烷基；

R^f 及 R^g 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、3-6員雜環基及 C_3 - C_6 環烷基，其中 R^f 及 R^g 之任何 C_1 - C_6 烷基、3-6員雜環基及 C_3 - C_6 環烷基視情況經一或多個 R^m 取代；

各 R^m 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、側氧基、 C_3 - C_6 環烷基、3-6員雜環基、羥基及 NR^hR^k ，其中 R^m 之任何 C_3 - C_6 環烷基及3-6員雜環基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、氰基及 C_1 - C_3 烷基；

R^h 及 R^k 各自獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經獨立地選

自由鹵素、氰基、3-6員雜環基及側氧基組成之群的一或多個基團取代之 C_1-C_6 烷基；或 R^h 及 R^k 與其所附接之原子結合在一起以形成視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代之3-6雜環基：鹵素、氰基、側氧基、 $-CF_3$ 及視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代之 C_1-C_3 烷基；

R^2 為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、3-6員雜環基、 $(C_3-C_6$ 環烷基) C_1-C_6 烷基、 $(3-6$ 員雜環基) C_1-C_6 烷基、 $-C(O)(C_3-C_6$ 環烷基)或 $-C(O)(3-6$ 員雜環基)，其中 R^2 視情況經一或多個鹵基取代；

n 為0、1或2；

R^3 為H或 NH_2 ；

R^4 為H或 CH_3 ；且

R^5 為H或 NH_2 。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 為H、 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_3$ 烷基) R^a 、 $-(C_0-C_3$ 烷基) NR^aR^b 、 $-(C_0-C_3$ 烷基) $C(O)R^a$ 或 $-(C_0-C_3$ 烷基) $C(O)OR^a$ ，或其鹽。

【第3項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 為H，或其鹽。

【第4項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-(C_0-C_3$ 烷基) CN 、 $-(C_0-C_3$ 烷基) OR^a 、 $-(C_0-C_3$ 烷基) R^a 、 $-(C_0-C_3$ 烷基) SR^a 、 $-(C_0-C_3$ 烷基) NR^aR^b 、 $-(C_0-C_3$ 烷基) OCF_3 、 $-(C_0-C_3$ 烷基) CF_3 、-

(C₀-C₃烷基)NO₂、-(C₀-C₃烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₃烷基)C(O)OR^a、-(C₀-C₃烷基)C(O)NR^aR^b、-(C₀-C₃烷基)NR^aC(O)R^b、-(C₀-C₃烷基)S(O)₁₋₂R^a、-(C₀-C₃烷基)NR^aS(O)₁₋₂R^b、-(C₀-C₃烷基)S(O)₁₋₂NR^aR^b、-(C₀-C₃烷基)(5-6員雜芳基)或-(C₀-C₃烷基)苯基，其中R¹視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、C₁-C₃烷基、側氧基、-CF₃、-(C₀-C₃烷基)OR^c及-(C₀-C₃烷基)NR^cR^d。

【第5項】

如請求項1之化合物，其中R¹為C₁-C₆烷基，或其鹽。

【第6項】

如請求項1之化合物，其中R¹為-(C₀-C₃烷基)R^a，或其鹽。

【第7項】

如請求項1之化合物，其中R¹為-(C₀-C₃烷基)NR^aR^b，或其鹽。

【第8項】

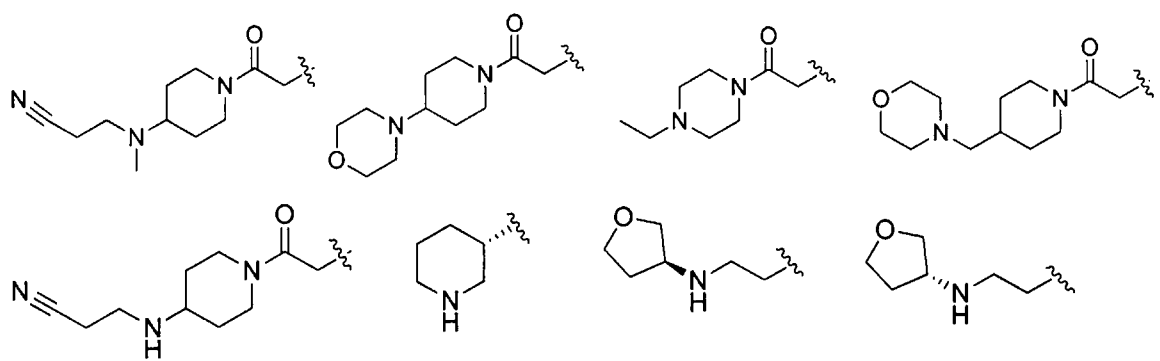
如請求項1之化合物，其中R¹為-(C₀-C₃烷基)C(O)R^a，或其鹽。

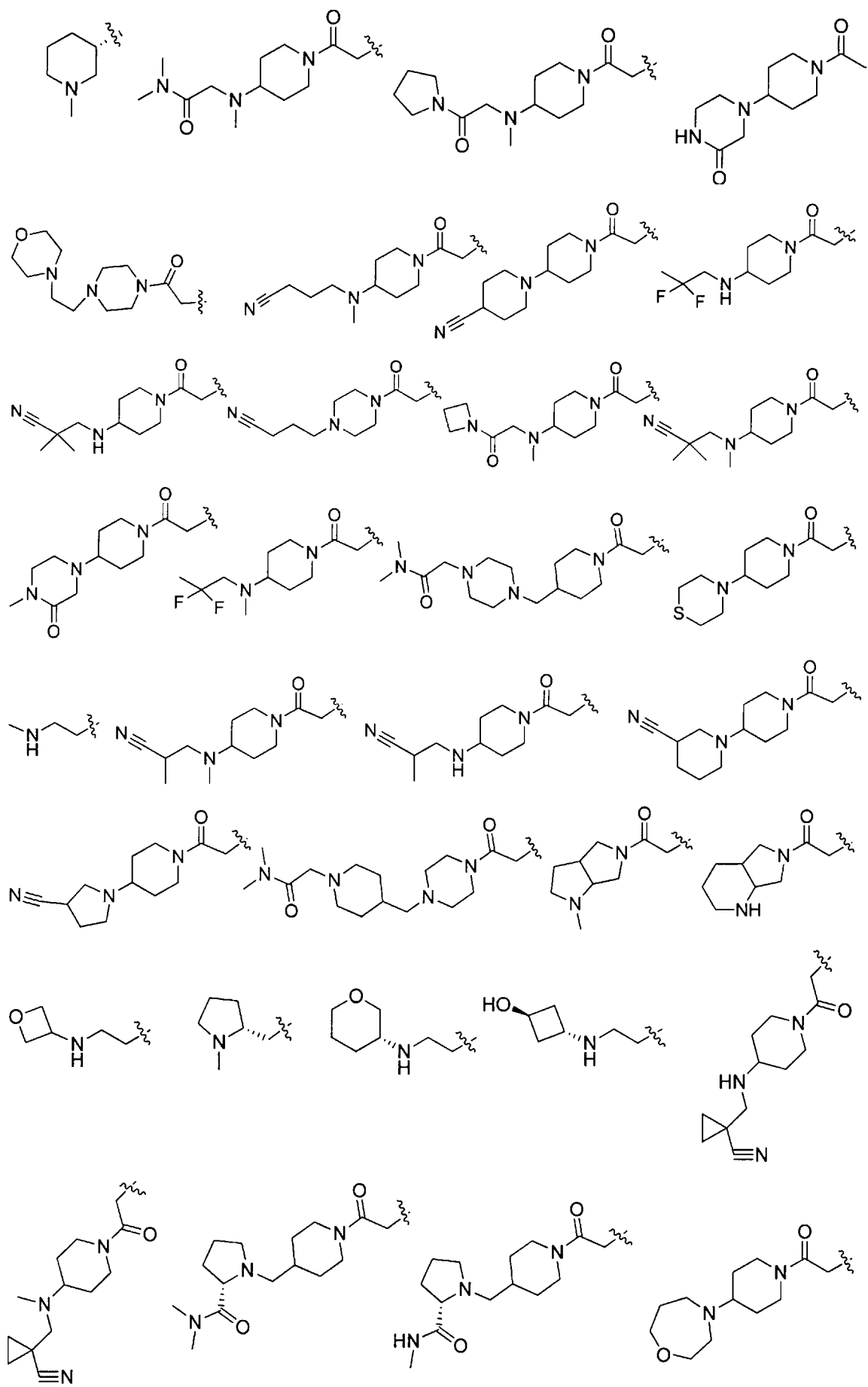
【第9項】

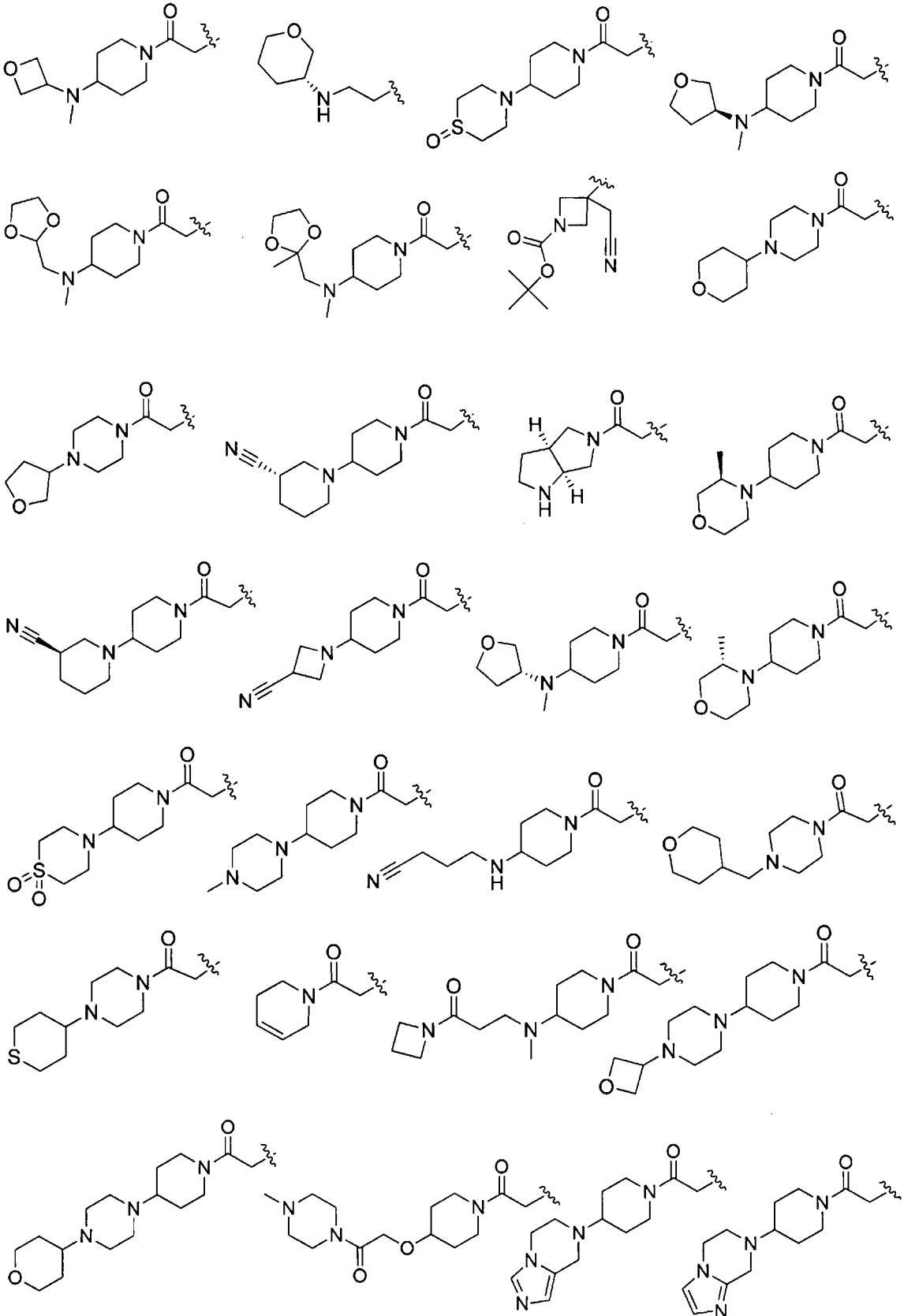
如請求項1之化合物，其中R¹為-(C₀-C₃烷基)C(O)OR^a，或其鹽。

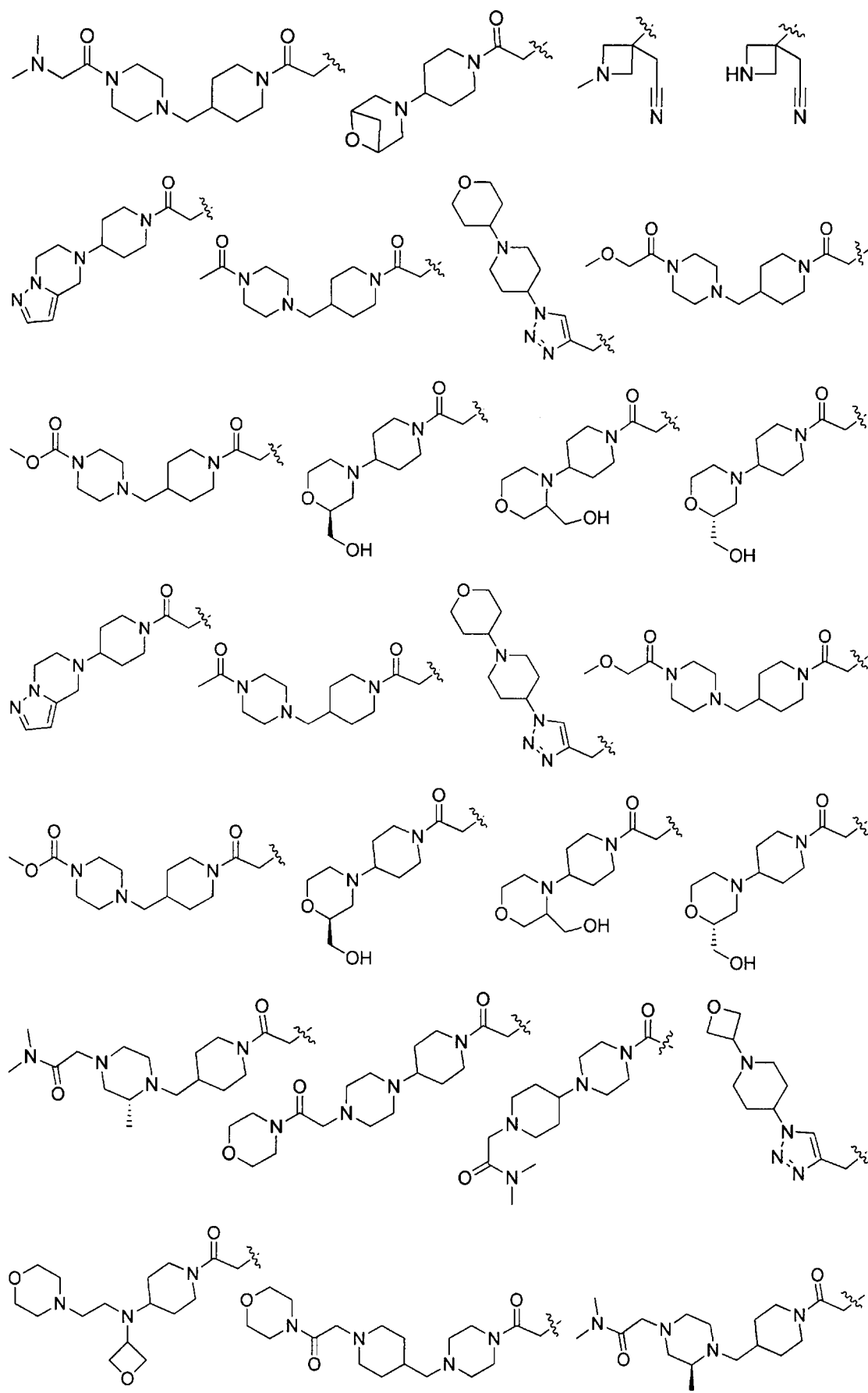
【第10項】

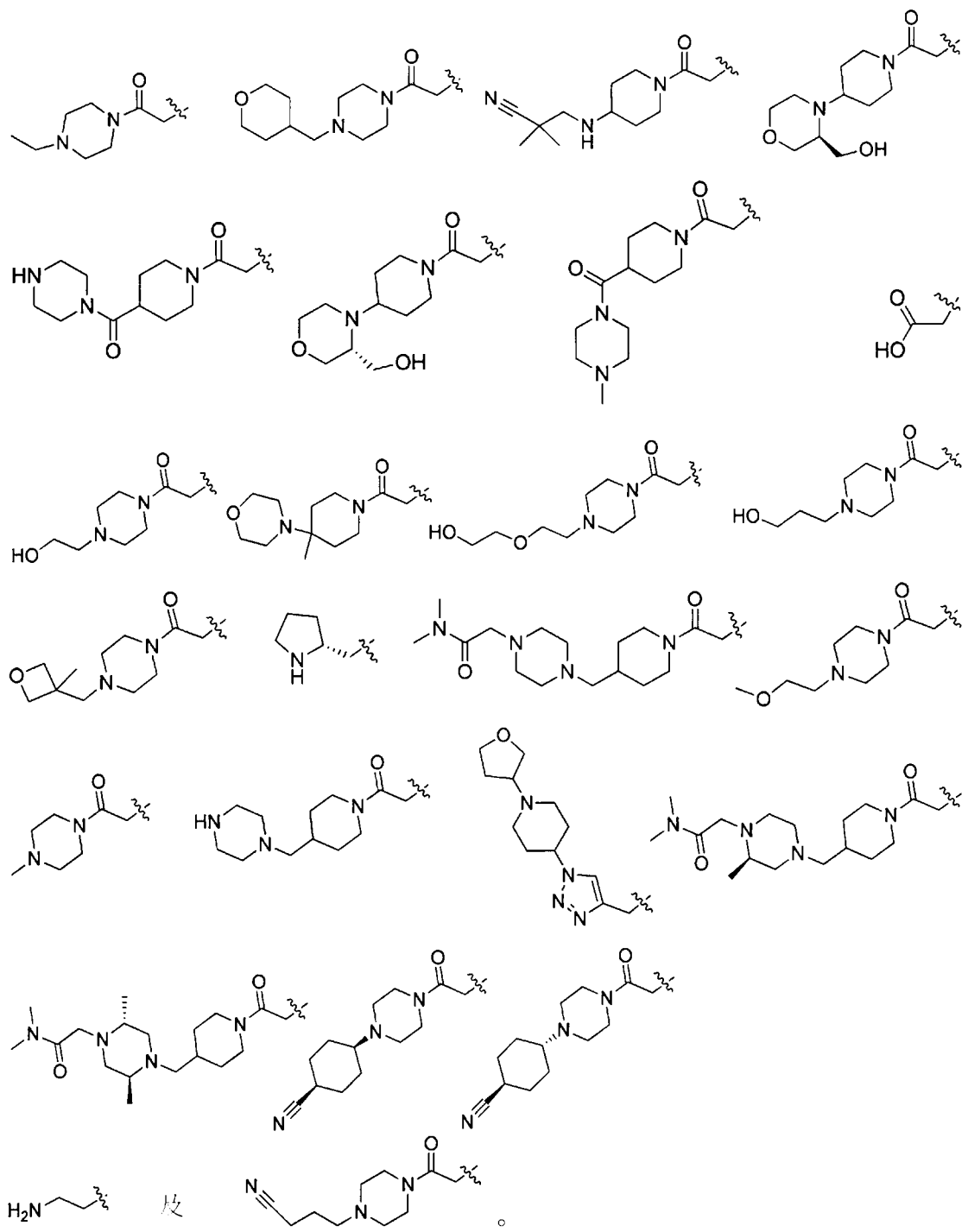
如請求項1之化合物或其鹽，其中R¹係選自由以下組成之群：H、甲基、











【第11項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中R²為C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基或3-6員雜環基，或其鹽。

【第12項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中R²為甲基、乙基、異丙基、

環丙基或氧雜環丁烷基，或其鹽。

【第13項】

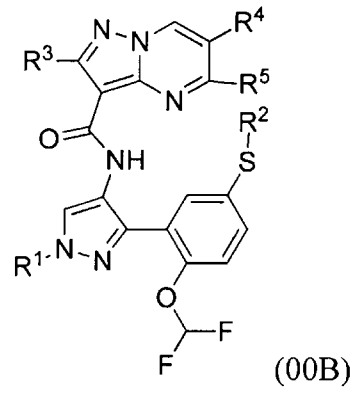
如請求項1至10中任一項之化合物，其中n為1，或其鹽。

【第14項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中n為2，或其鹽。

【第15項】

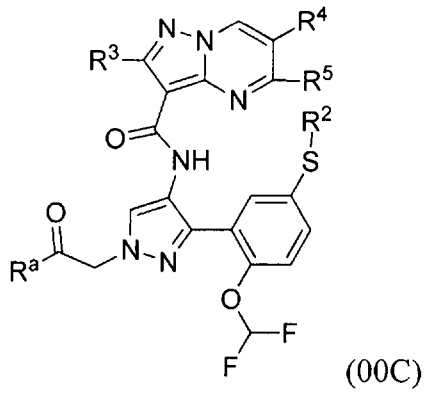
如請求項1之化合物，其為式(00B)之化合物：



或其鹽。

【第16項】

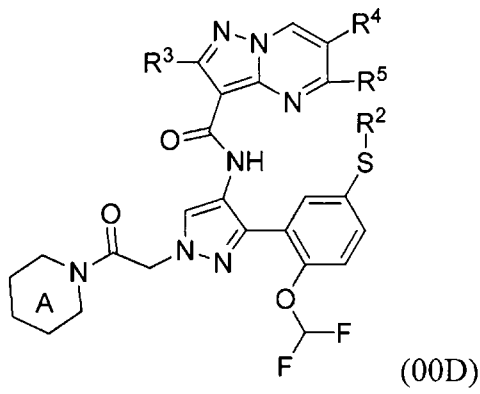
如請求項1之化合物，其為式(00C)之化合物：



或其鹽。

【第17項】

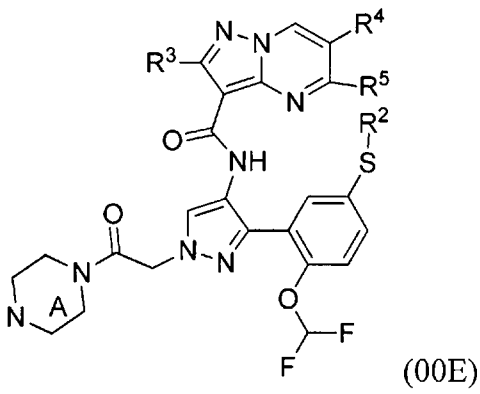
如請求項1之化合物，其為式(00D)之化合物：



其中該環A視情況經一或多個基團R^e取代；或其鹽。

【第18項】

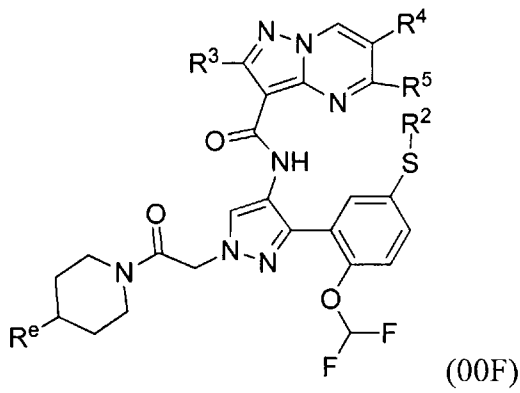
如請求項1之化合物，其為式(00E)之化合物：



其中該環A視情況經一或多個基團R^e取代；或其鹽。

【第19項】

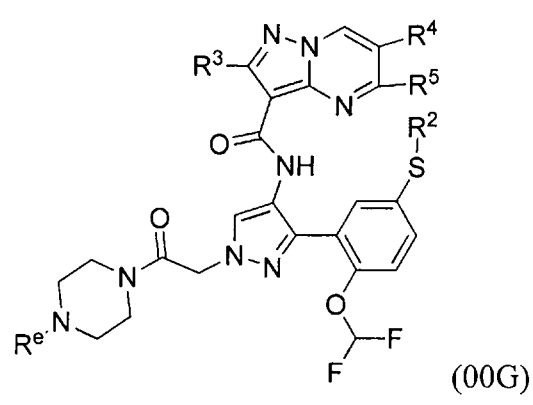
如請求項1之化合物，其為式(00F)之化合物：



或其鹽。

【第20項】

如請求項1之化合物，其為式(00G)之化合物：



或其鹽。

【第21項】

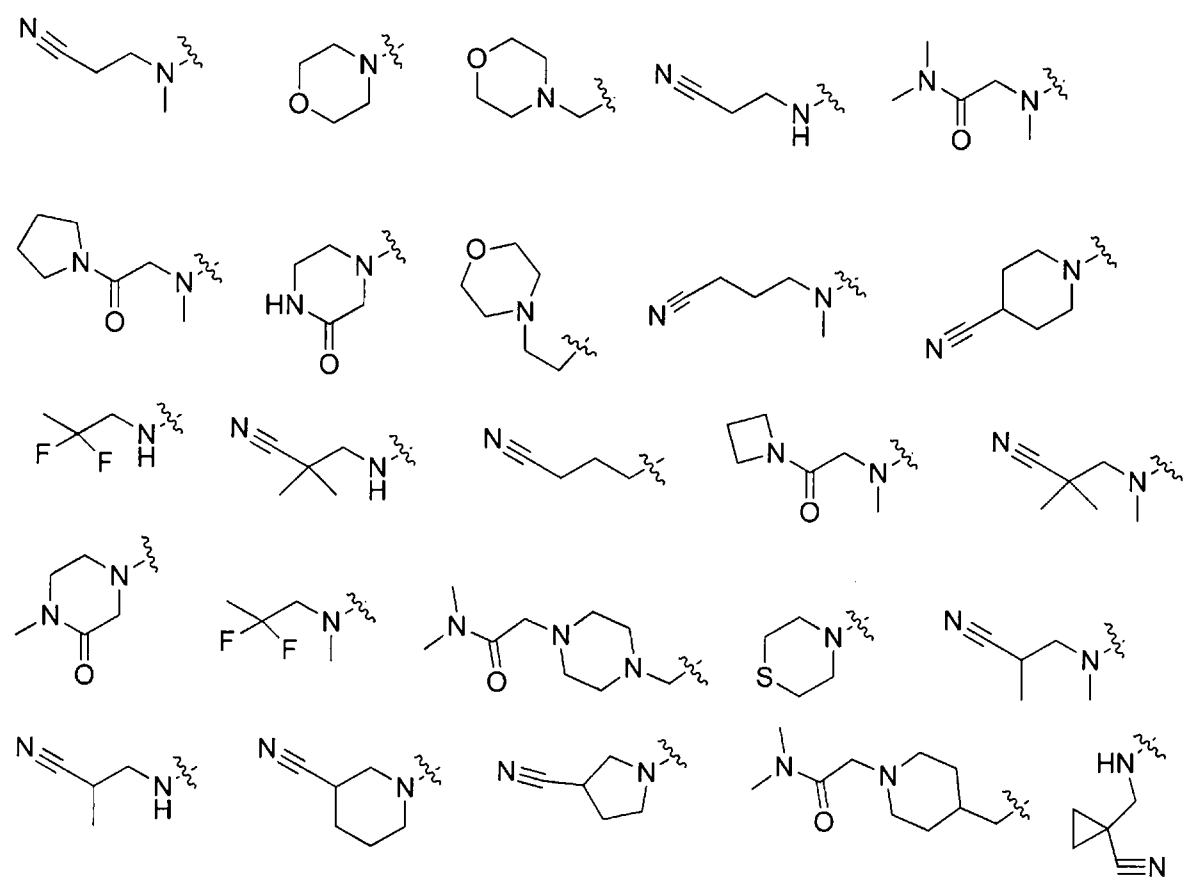
如請求項15至20中任一項之化合物，其中 R^2 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或3-6員雜環基，或其鹽。

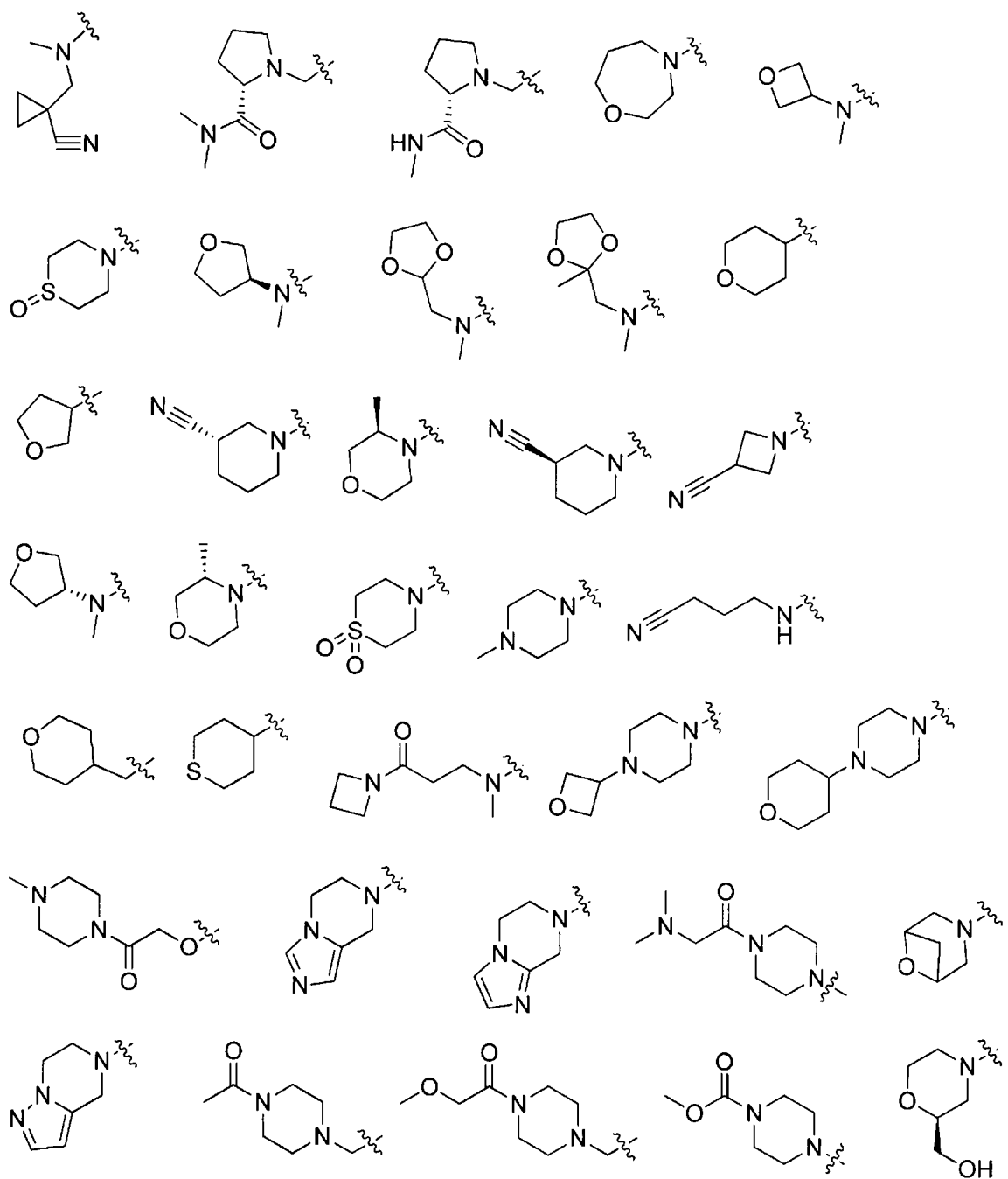
【第22項】

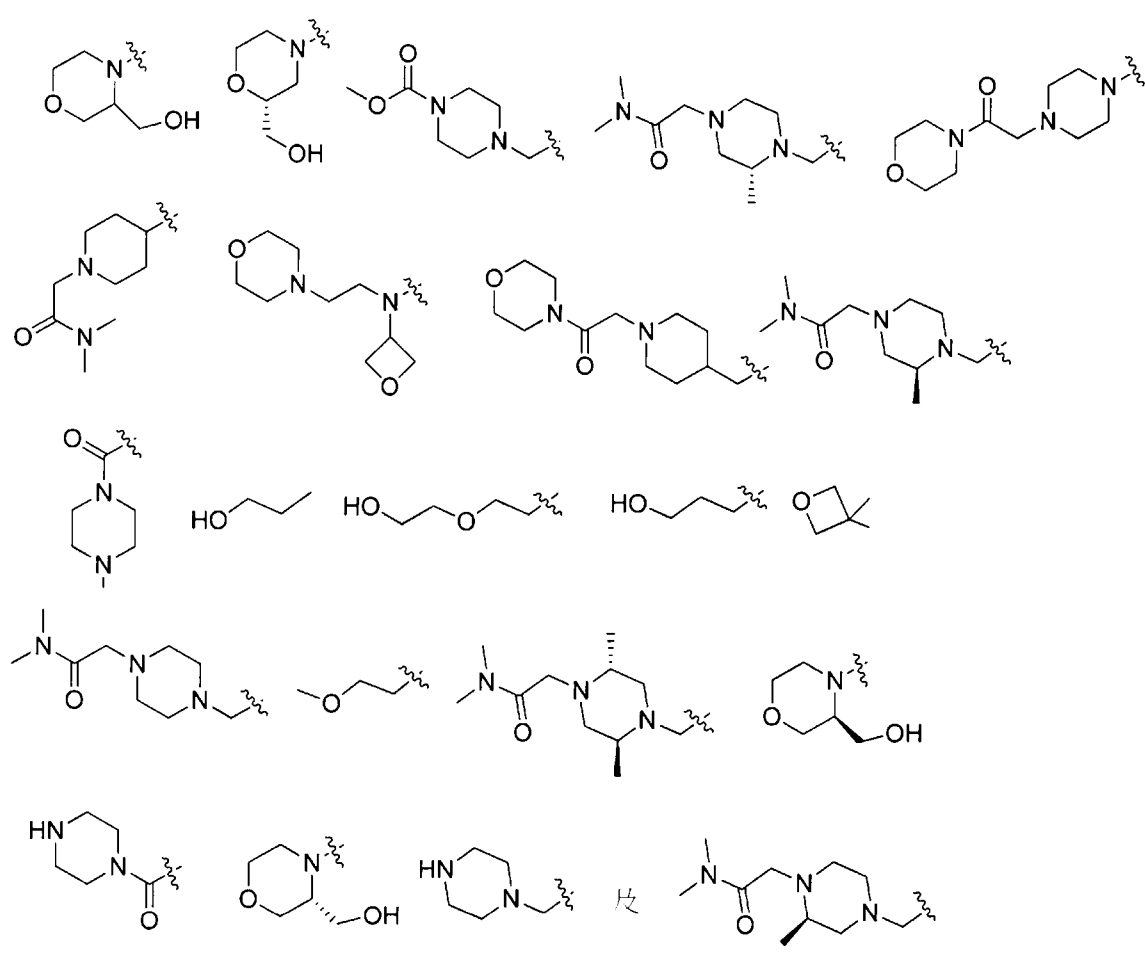
如請求項15至20中任一項之化合物，其中 R^2 為甲基、乙基、異丙基、環丙基或氧雜環丁烷基，或其鹽。

【第23項】

如請求項17至20中任一項之化合物，其中 R^e 係選自由以下組成之群：甲基、乙基、







【第24項】

如請求項1至10及15至20中任一項之化合物，其中R³為H，或其鹽。

【第25項】

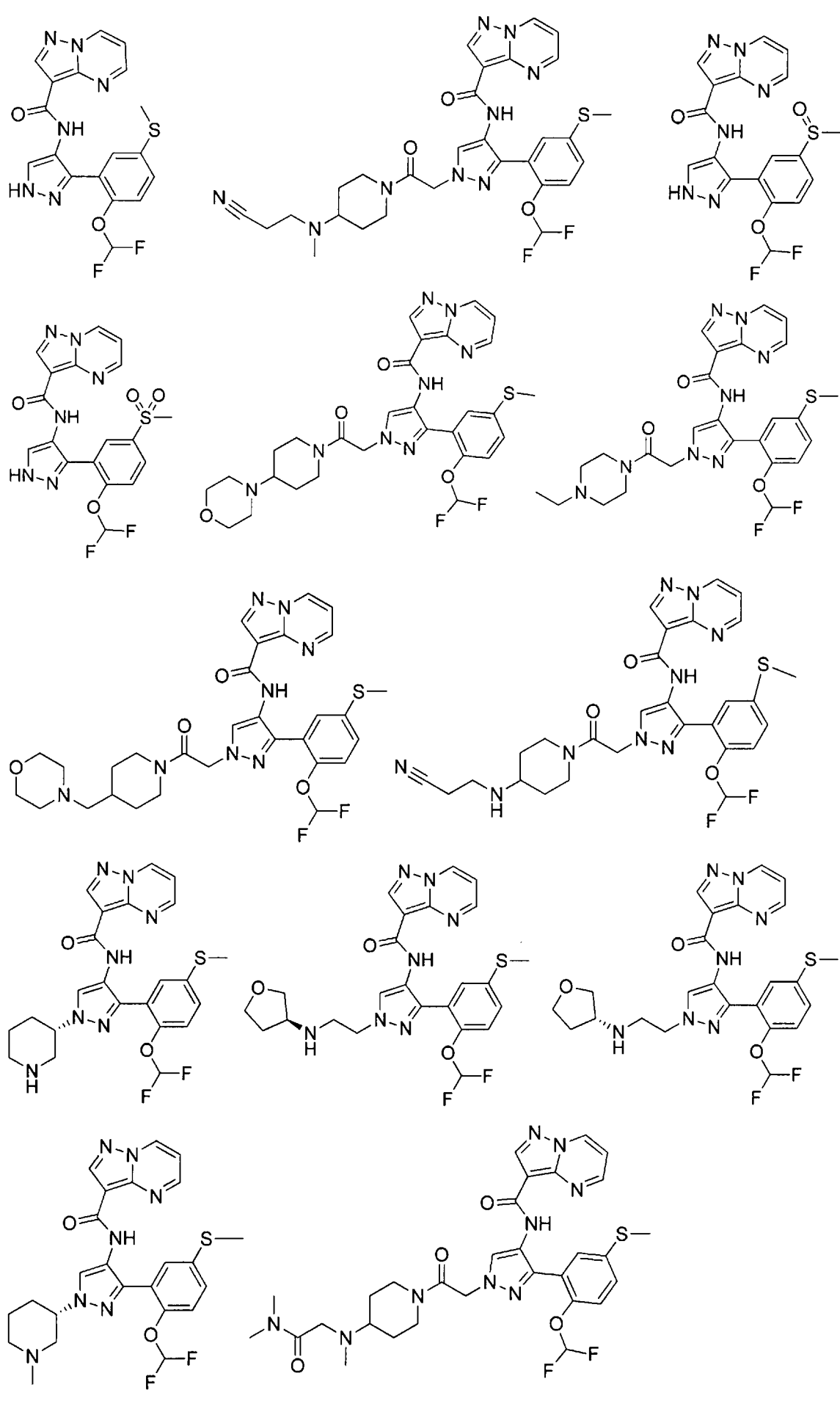
如請求項1至10及15至20中任一項之化合物，其中R⁴為H，或其鹽。

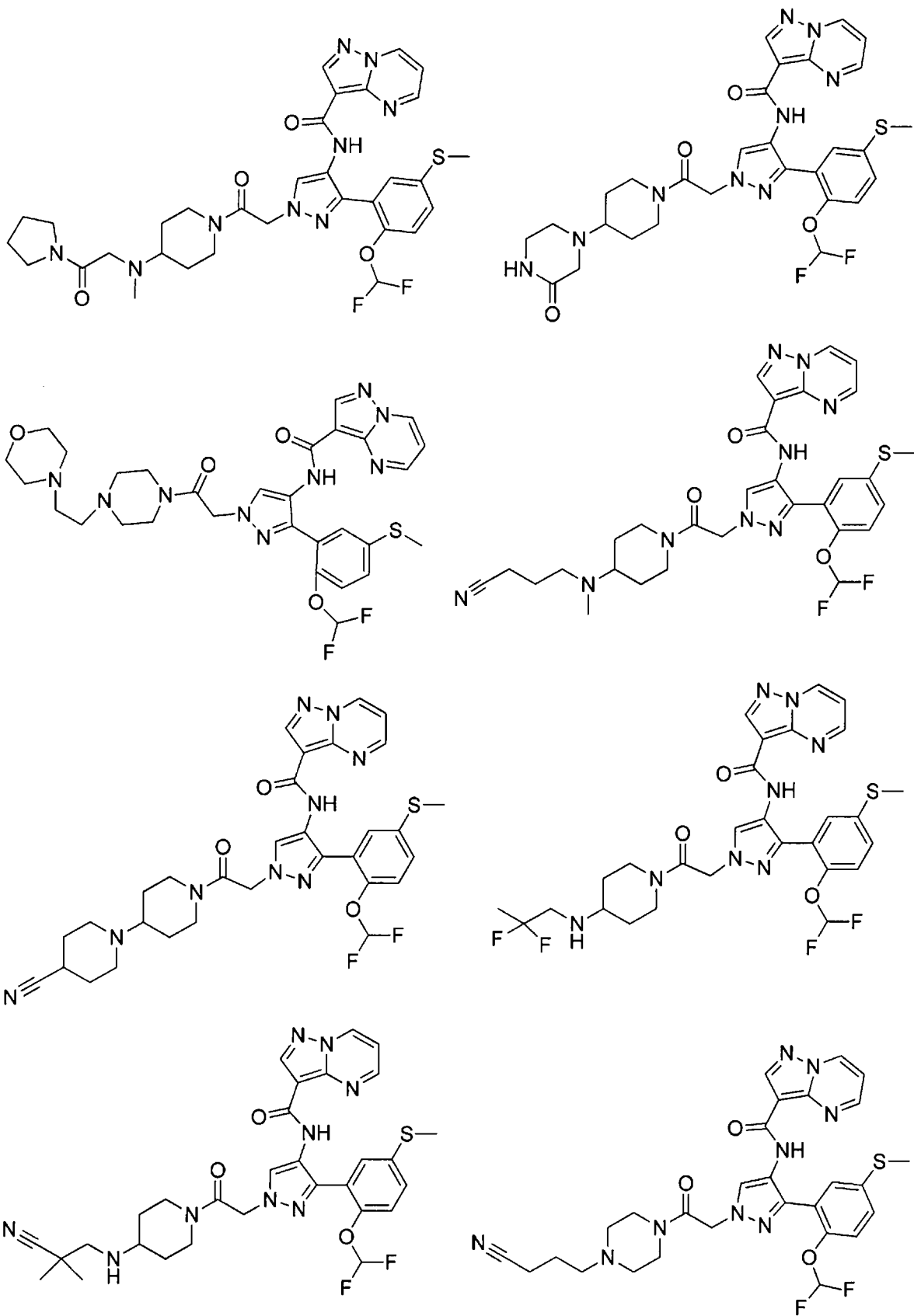
【第26項】

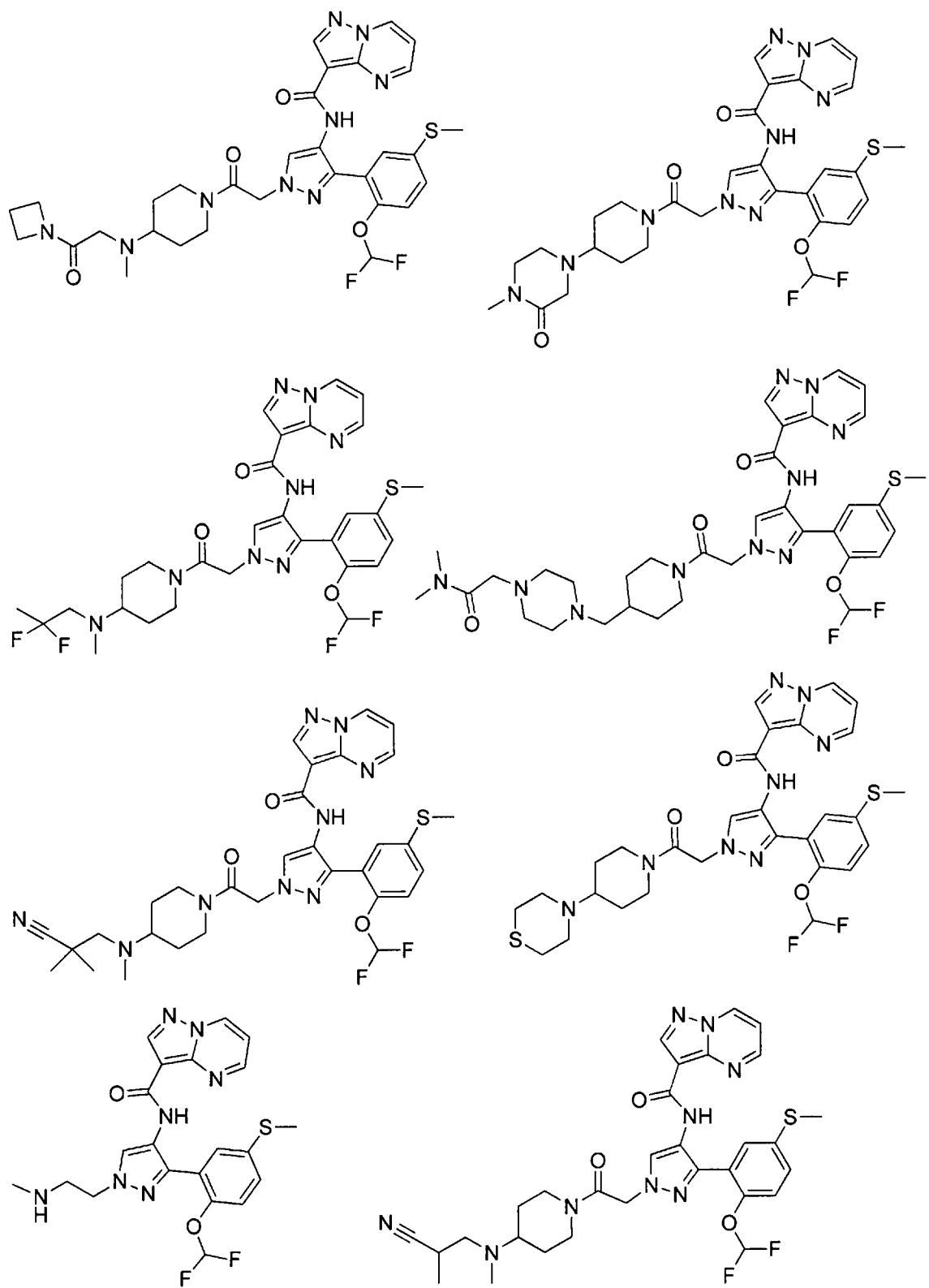
如請求項1至10及15至20中任一項之化合物，其中R⁵為H，或其鹽。

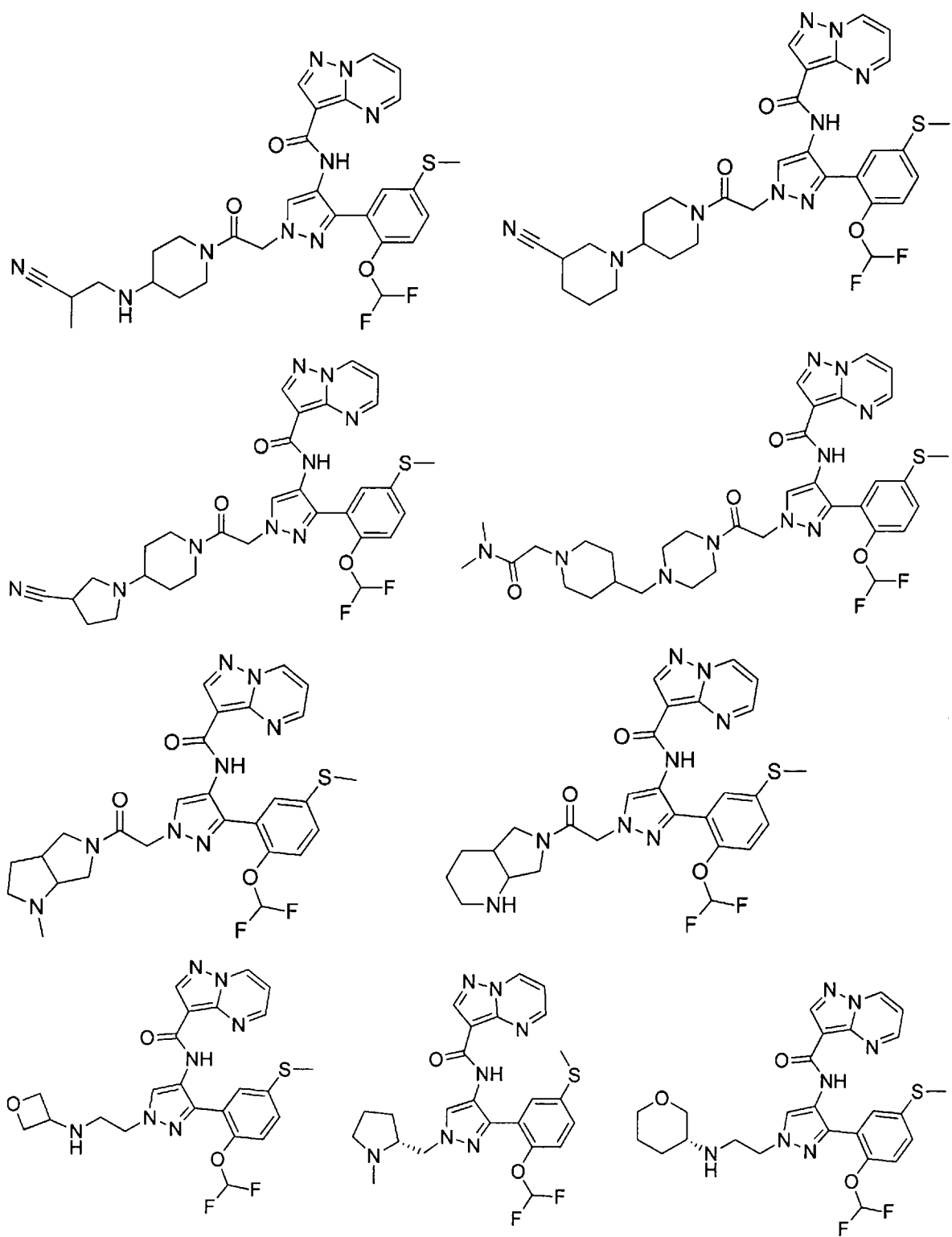
【第27項】

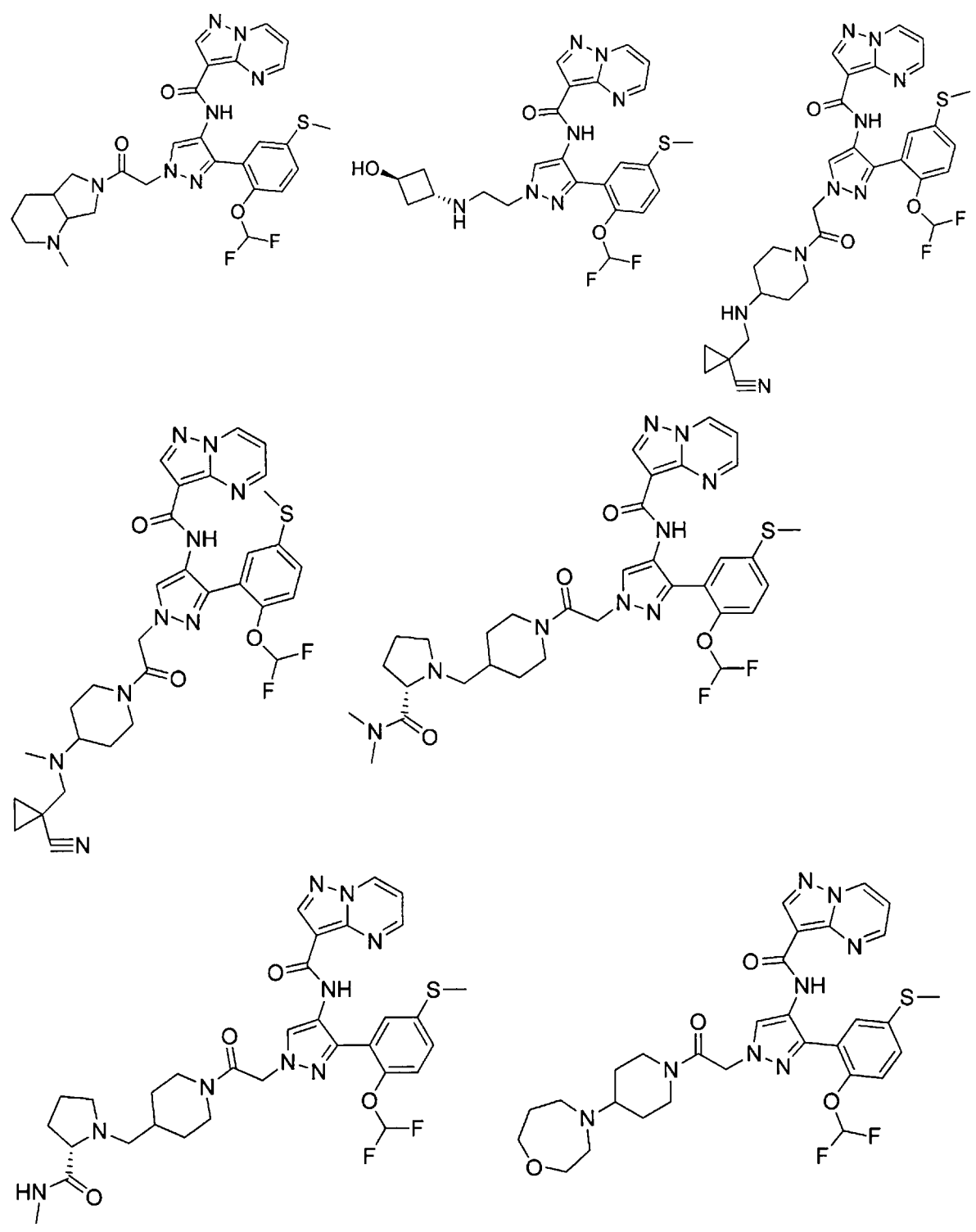
一種化合物，其係選自：

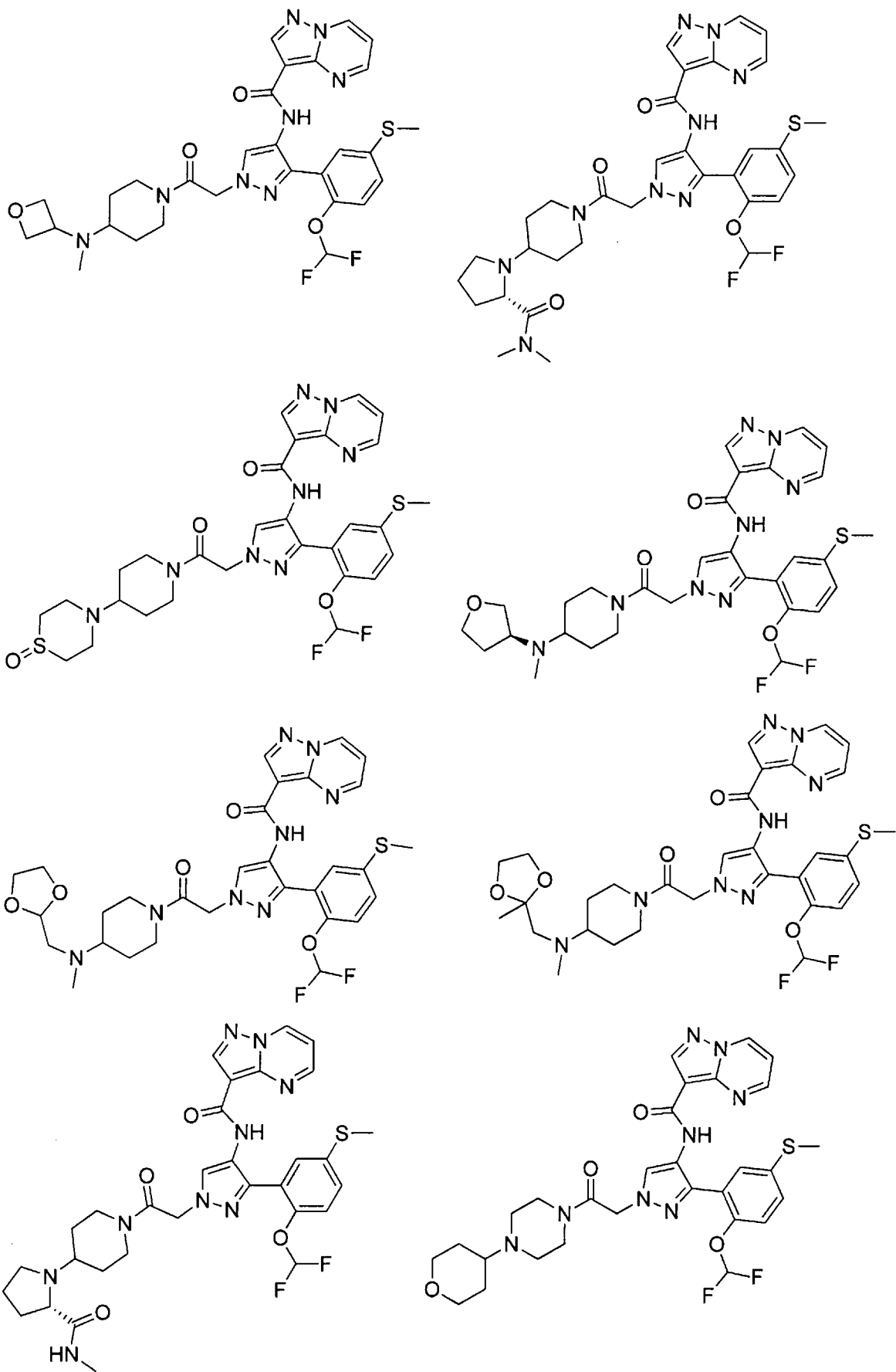


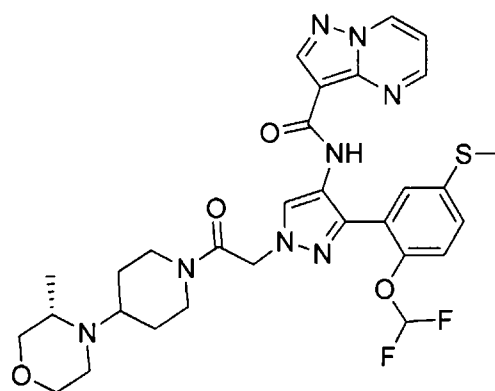
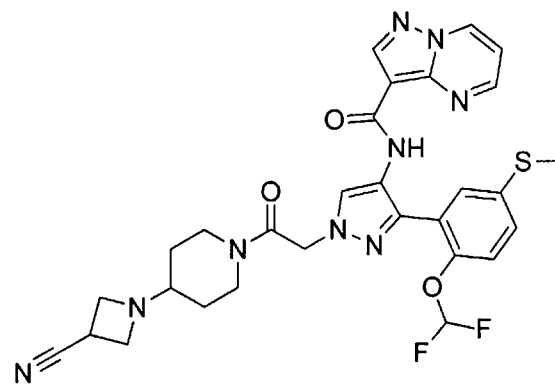
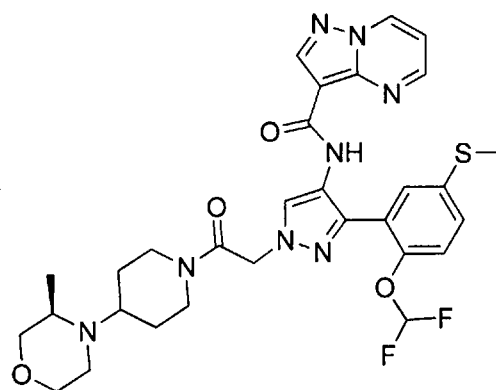
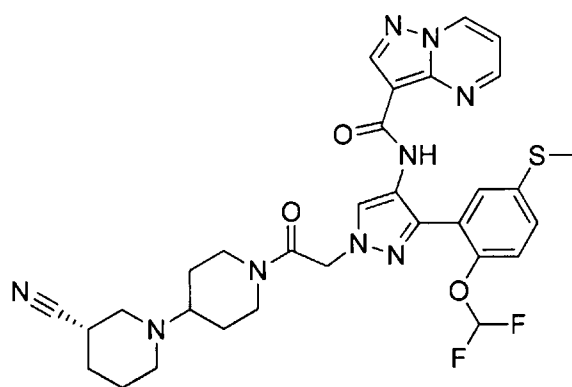


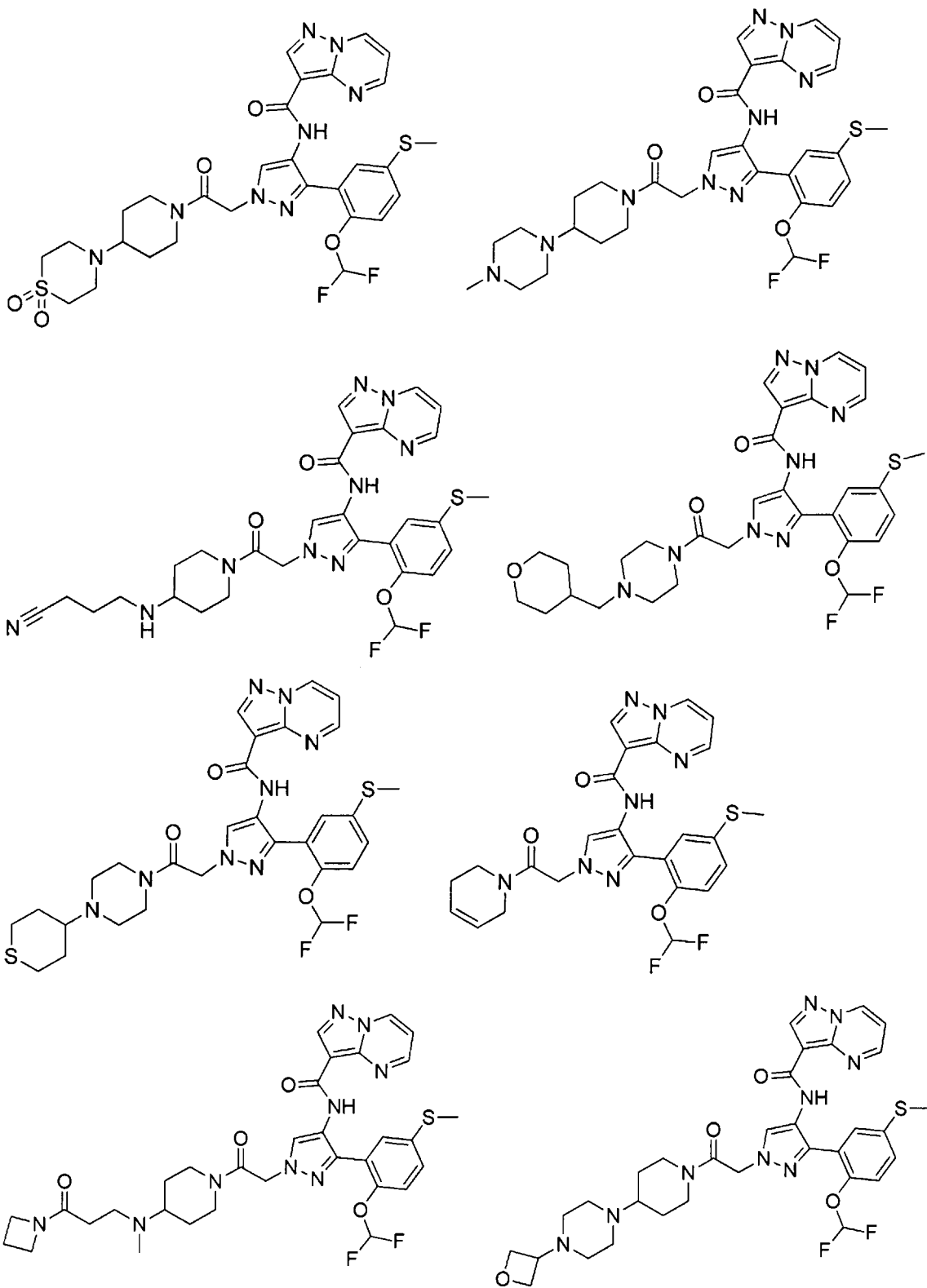


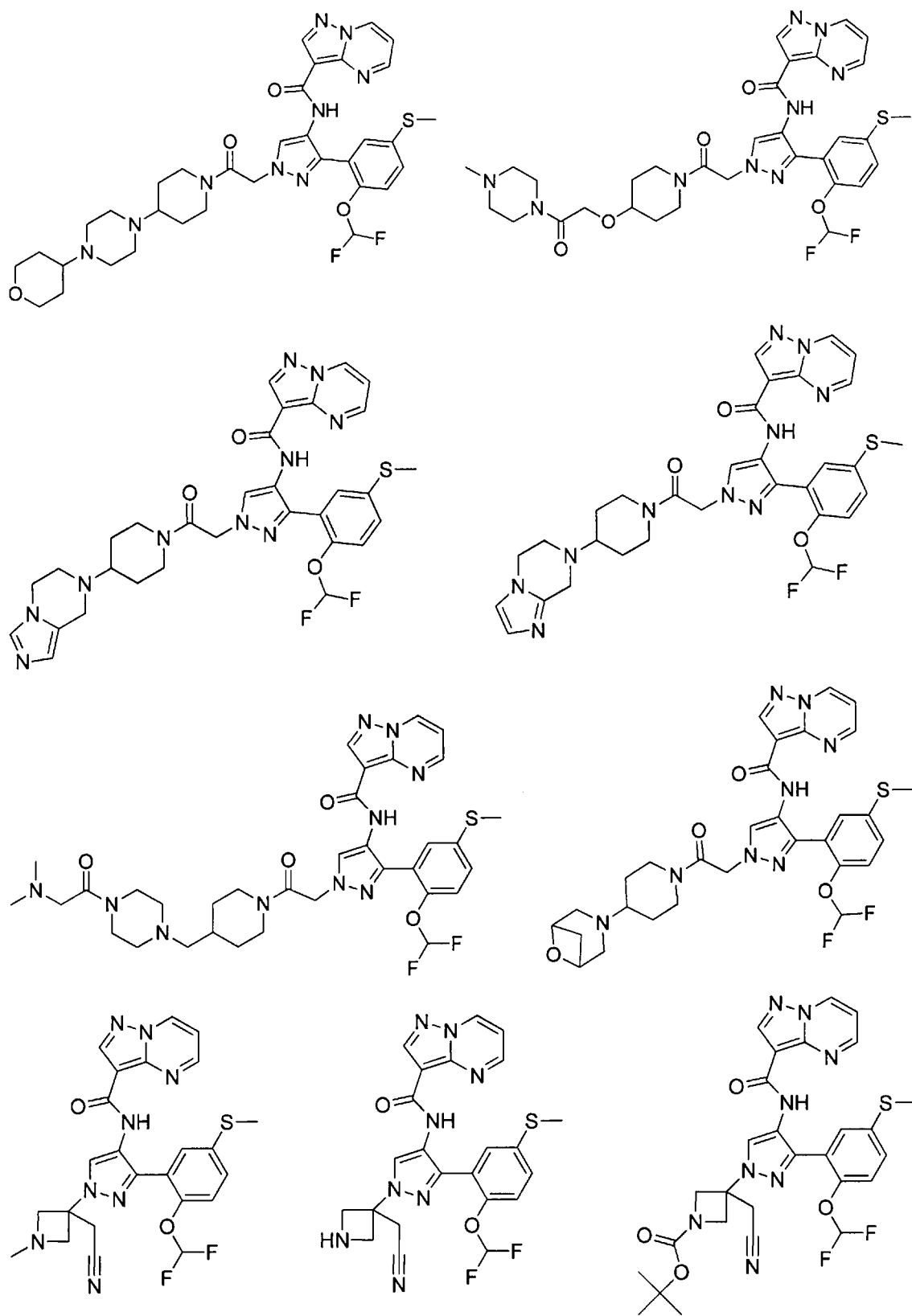


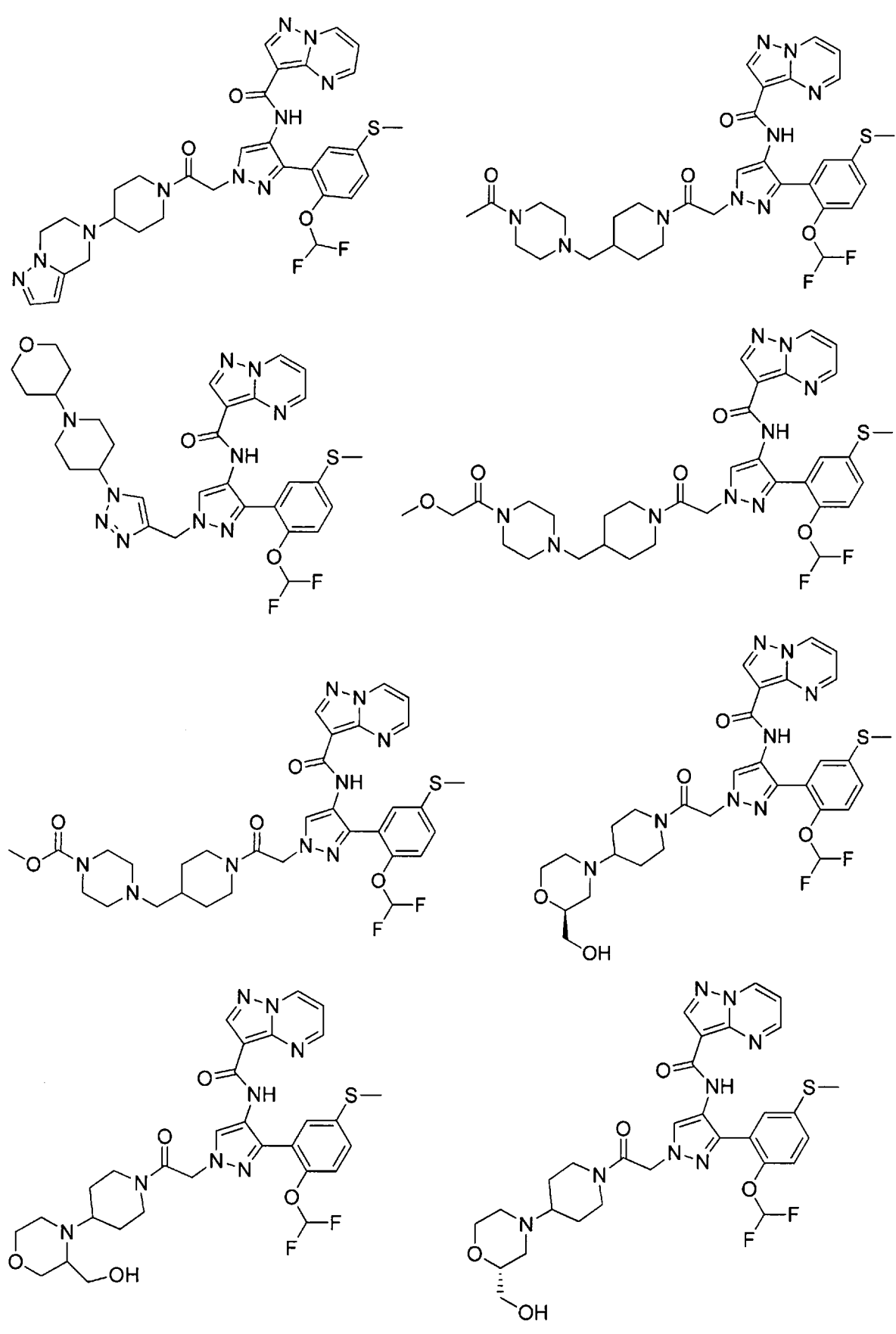


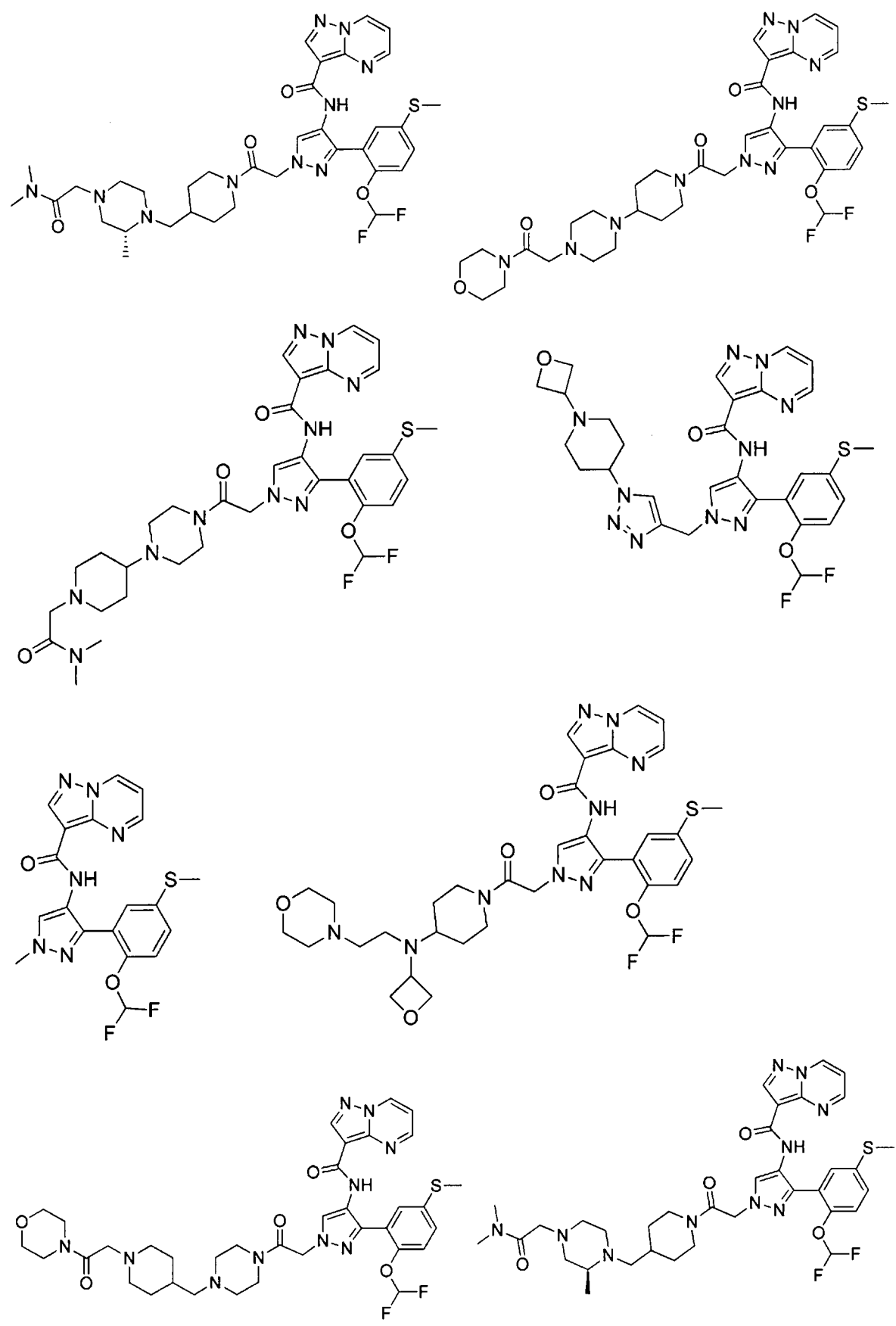


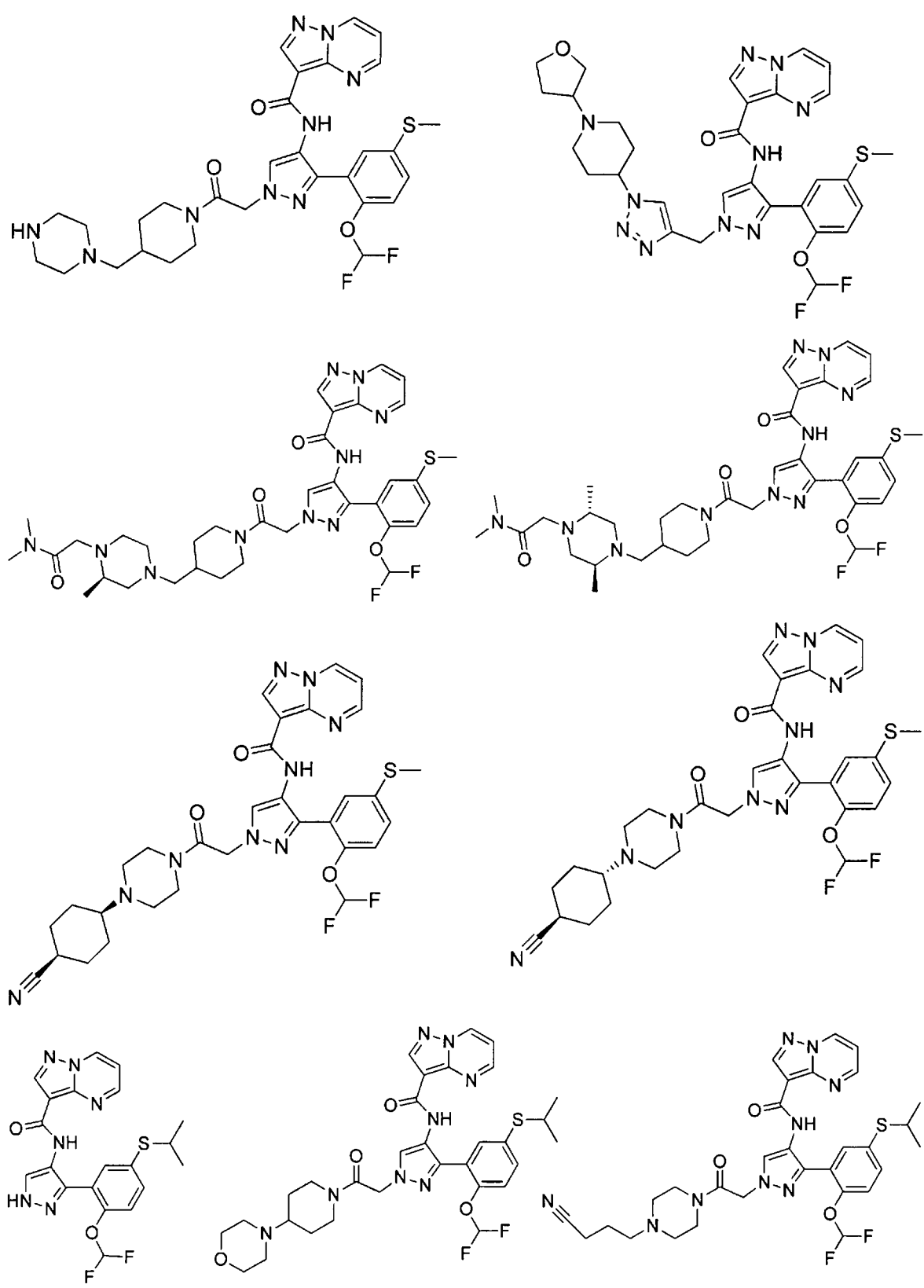


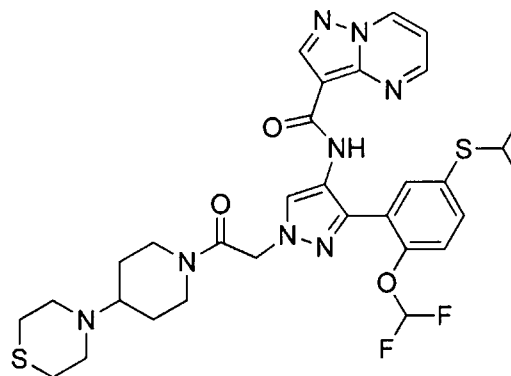
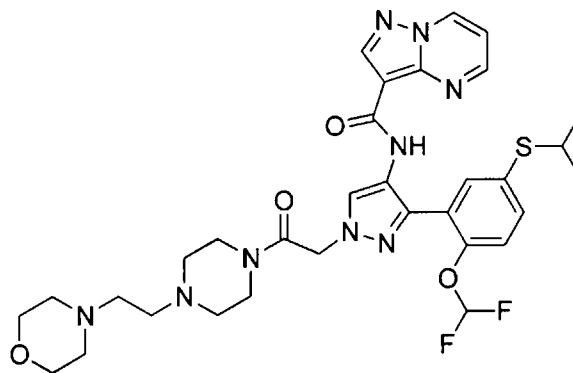
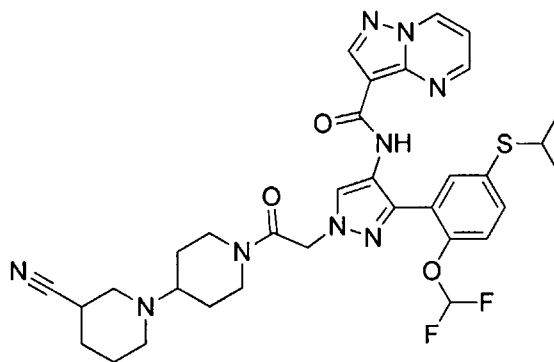
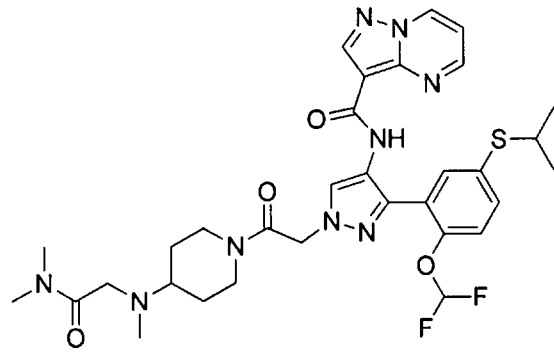


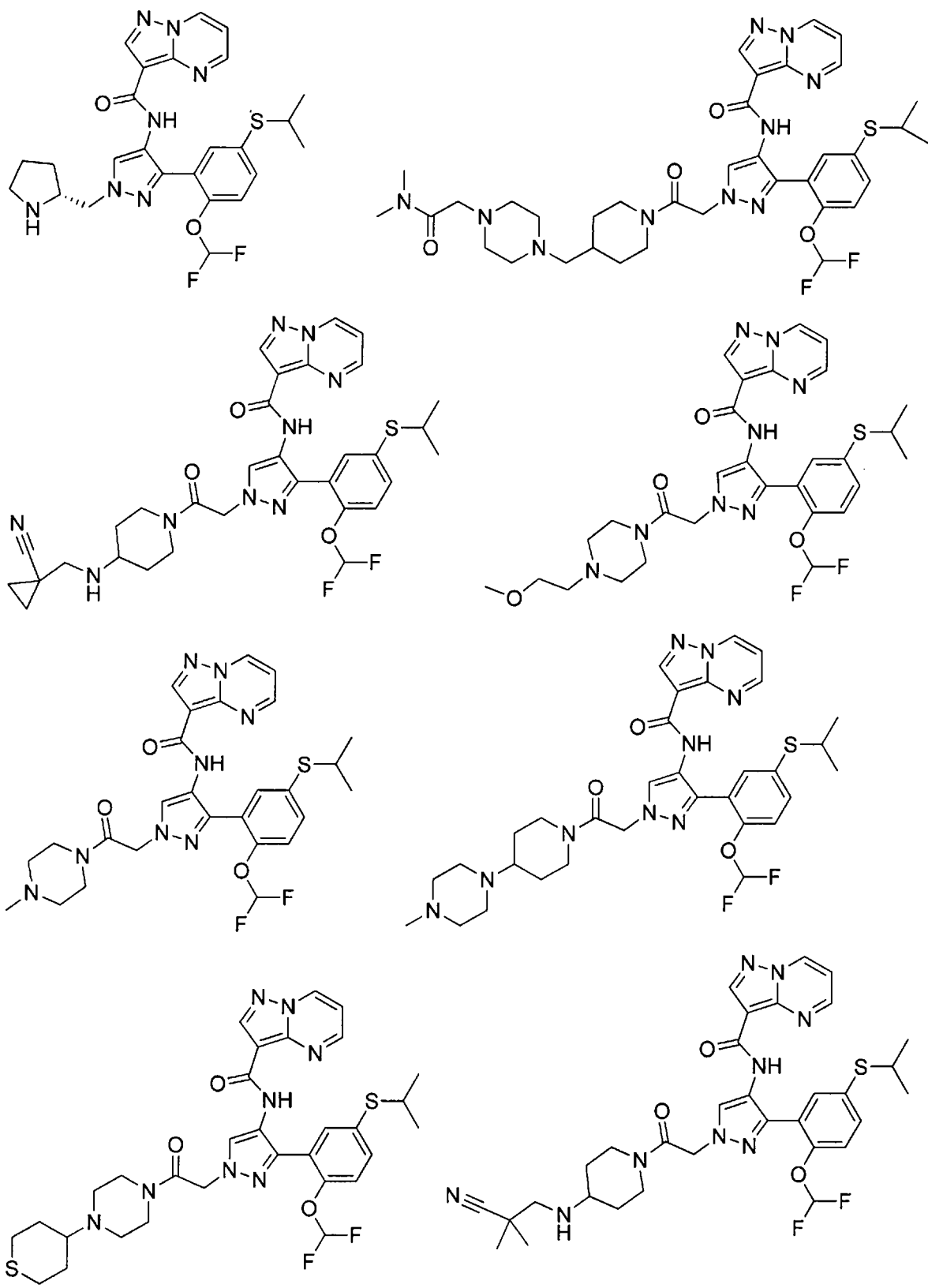


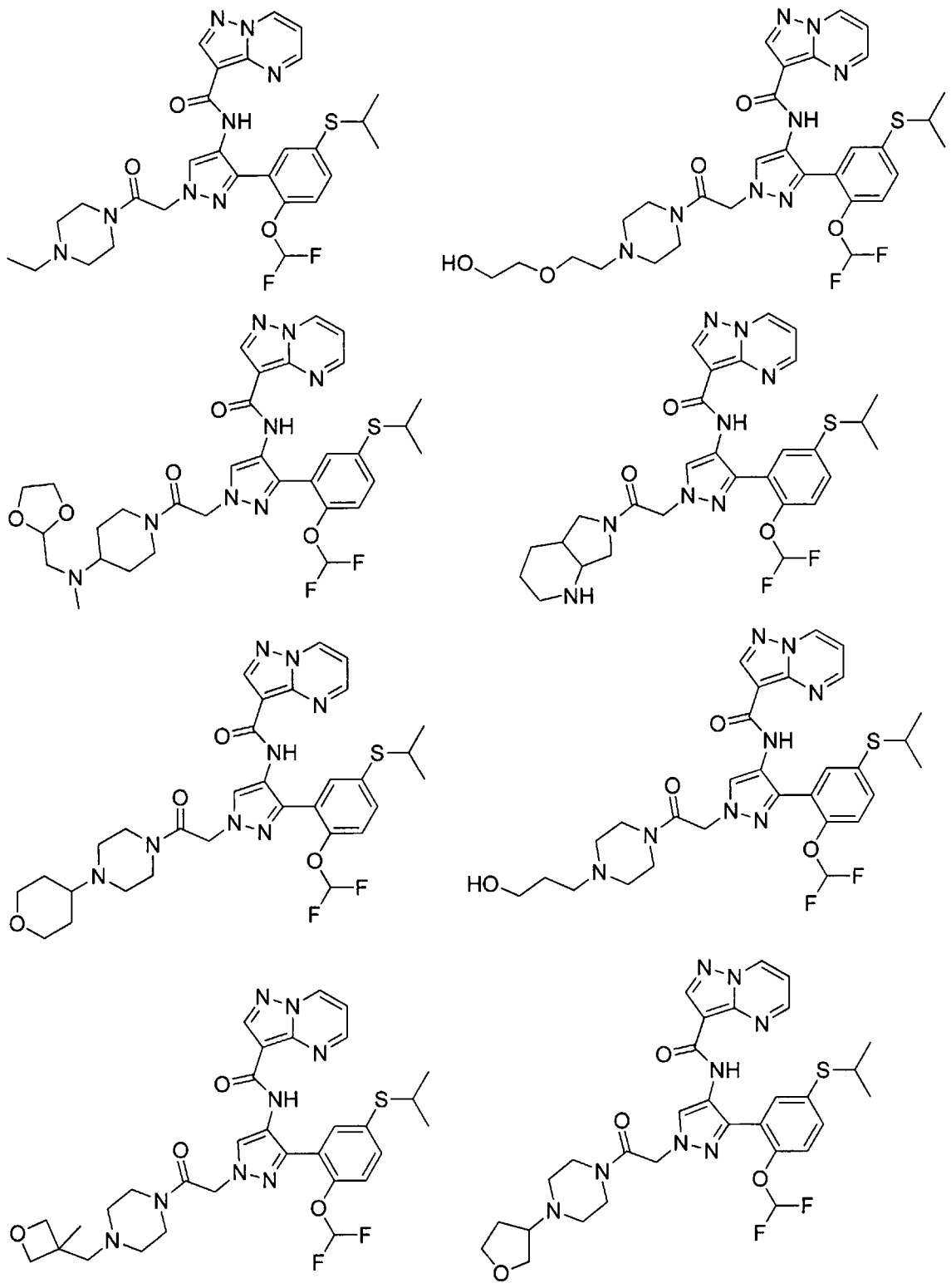


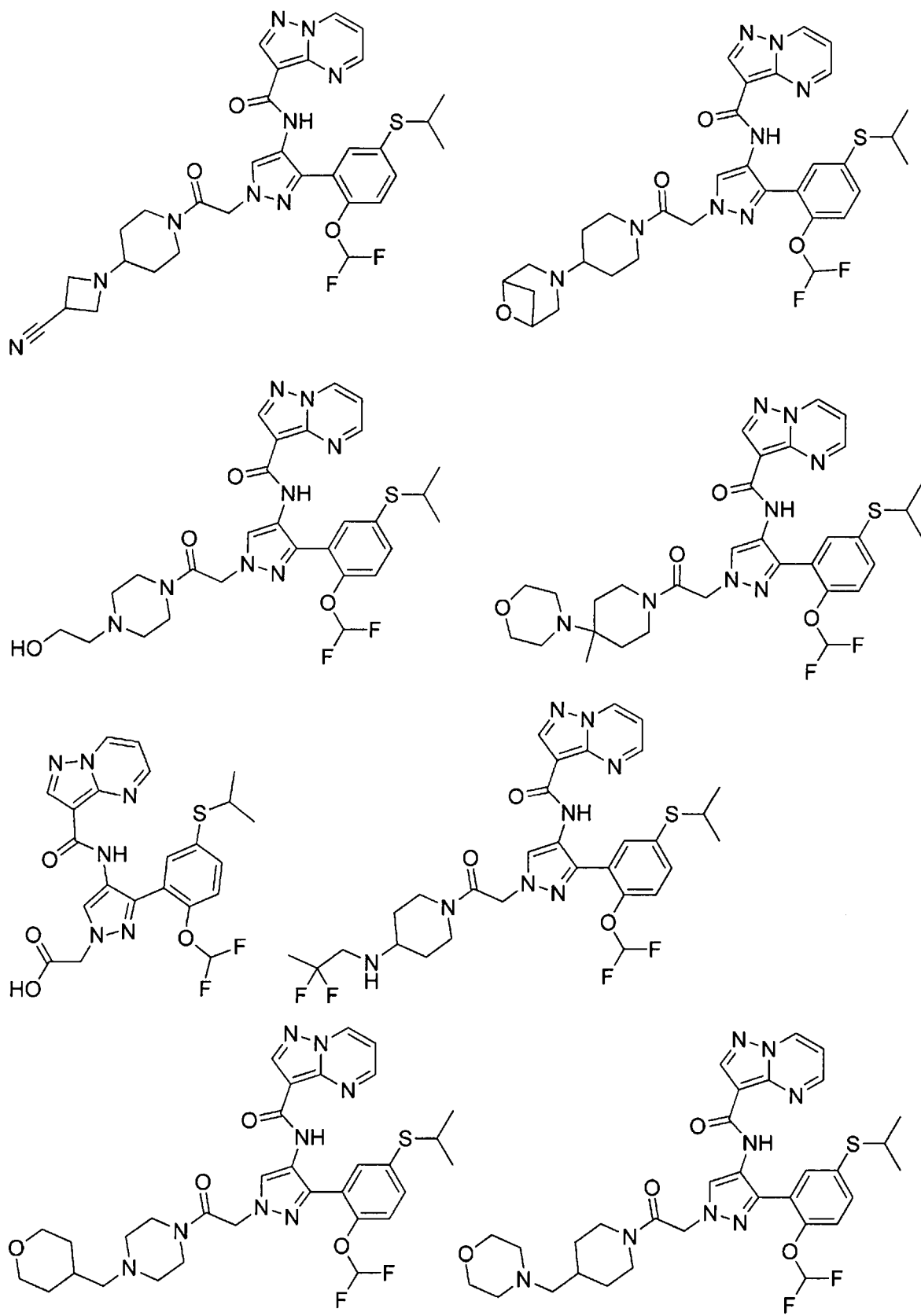


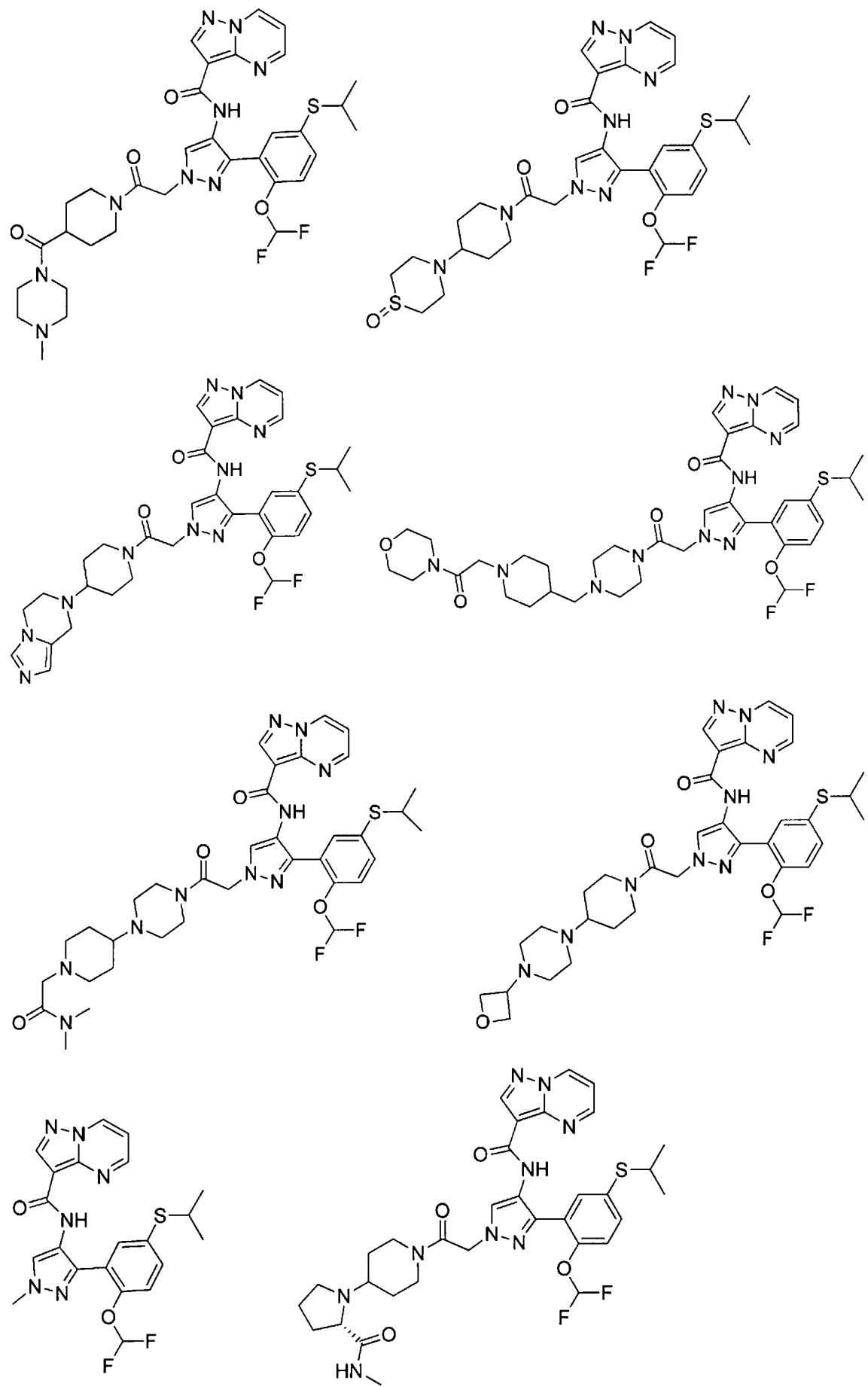


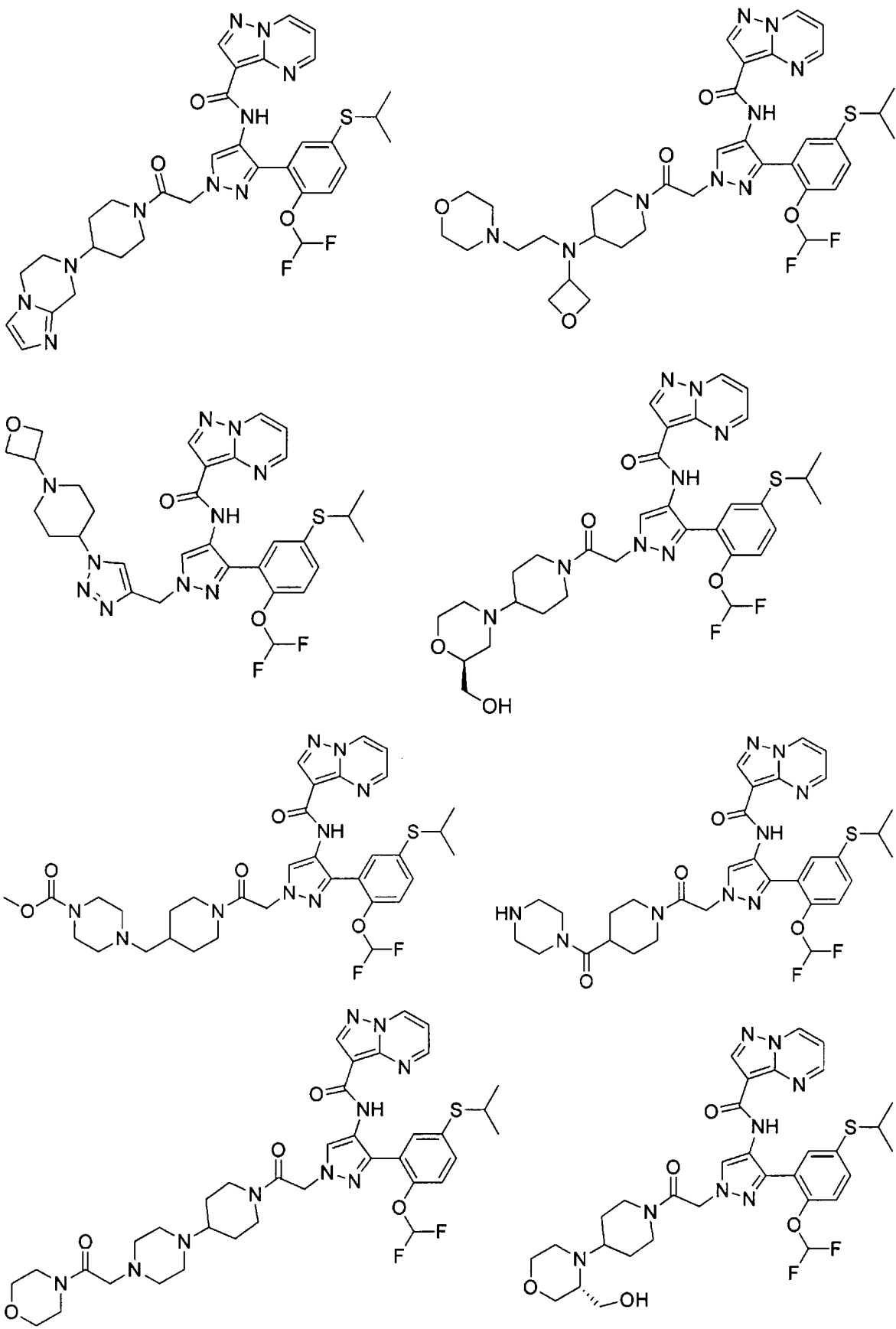


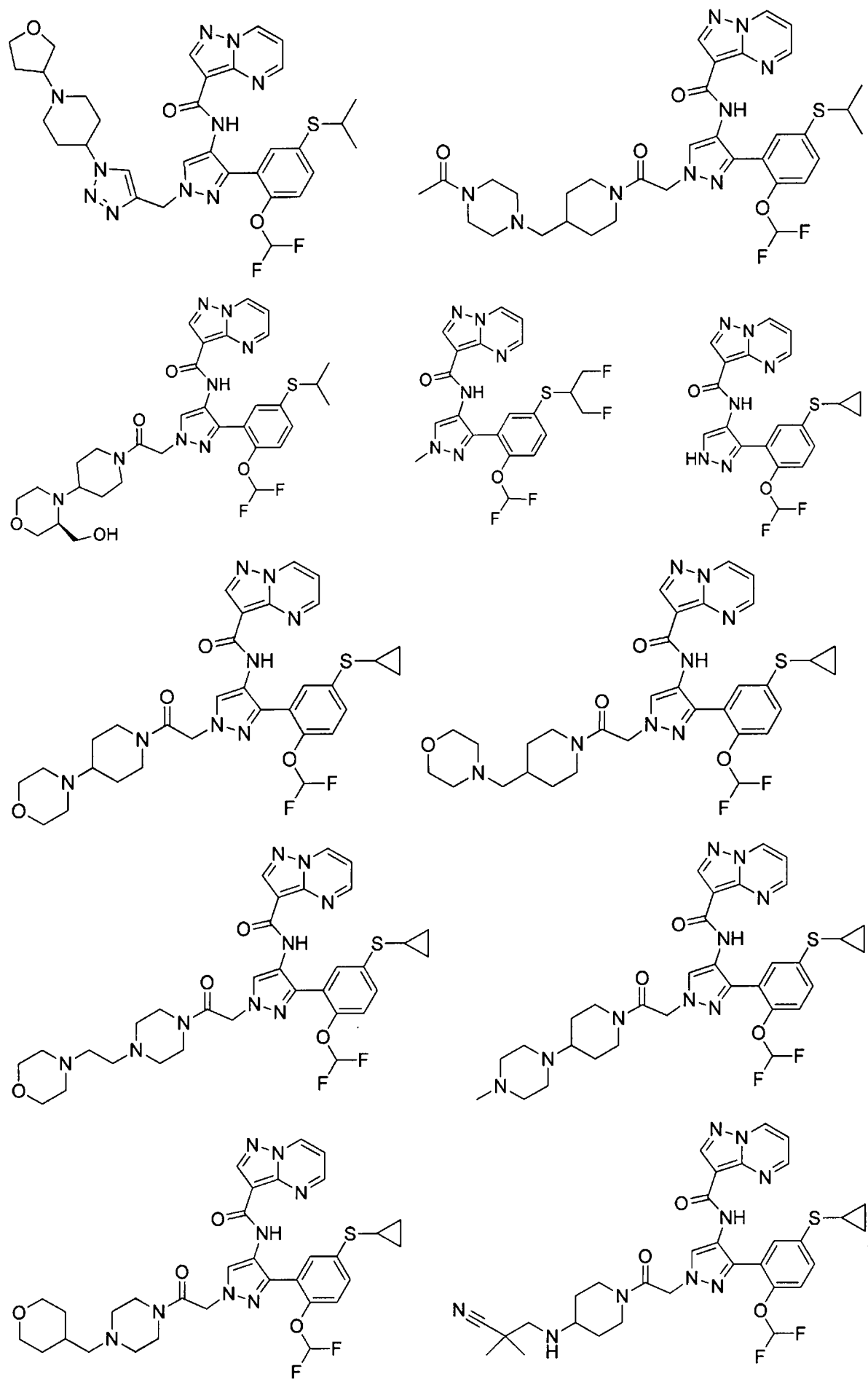


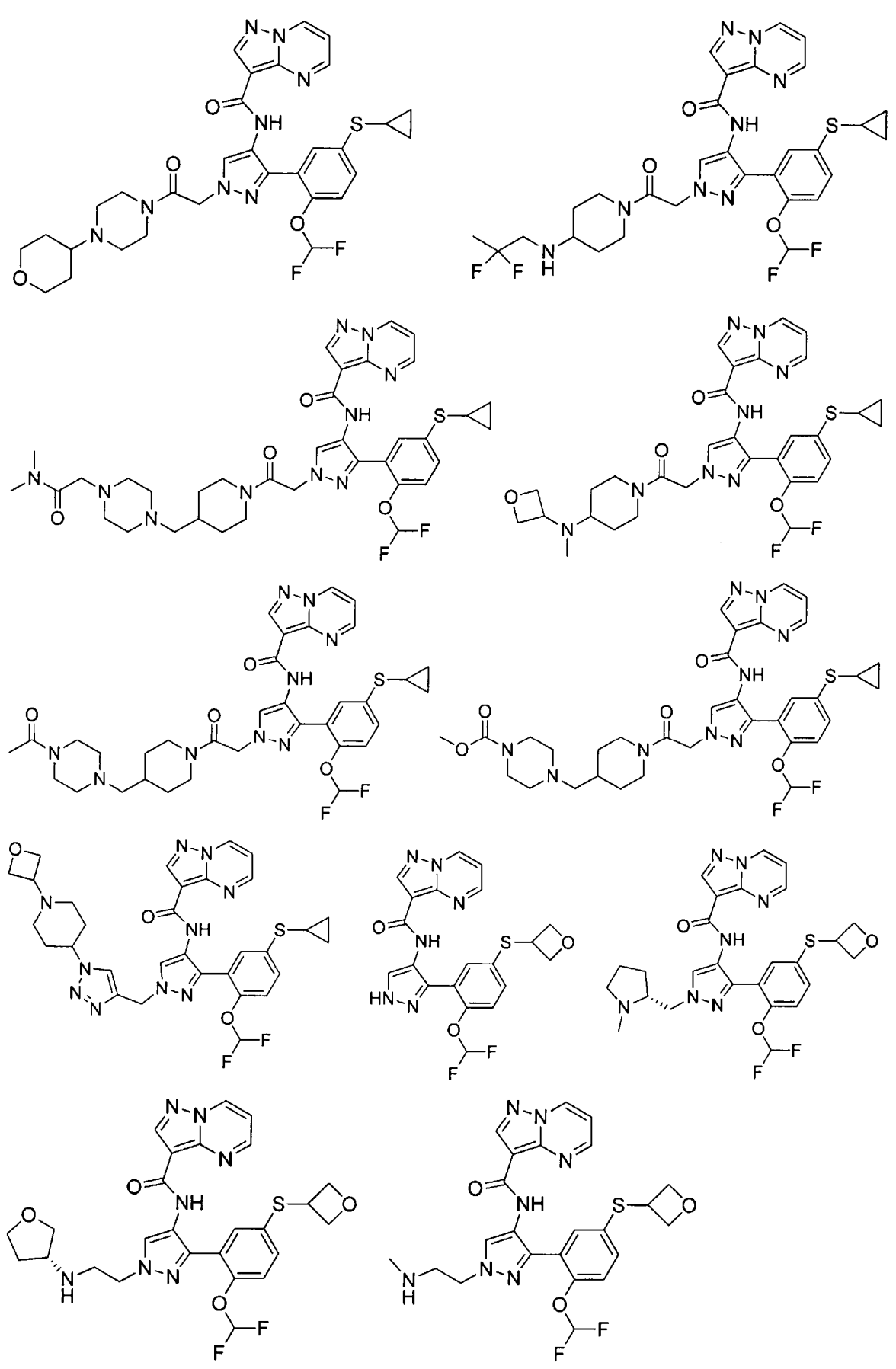


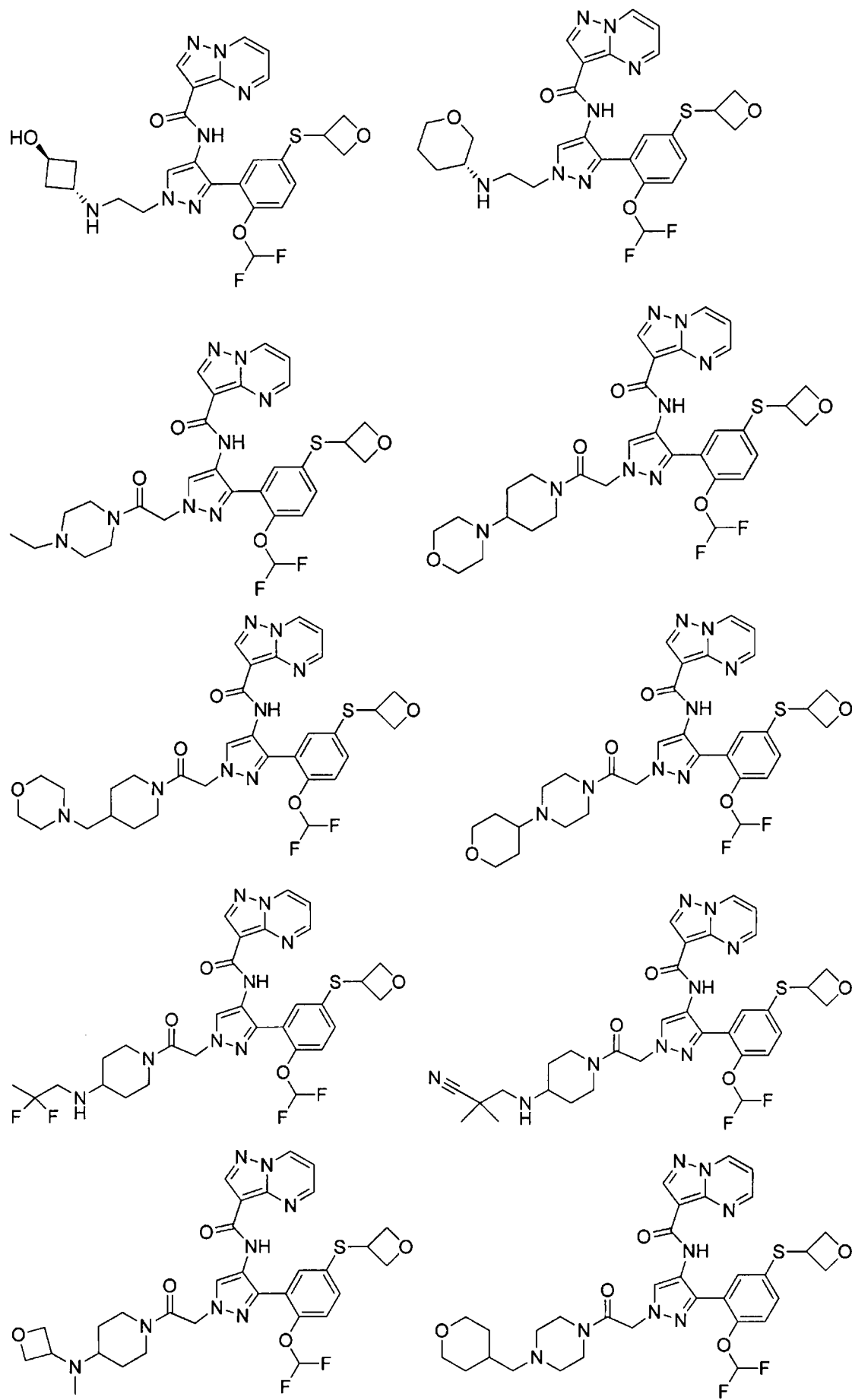


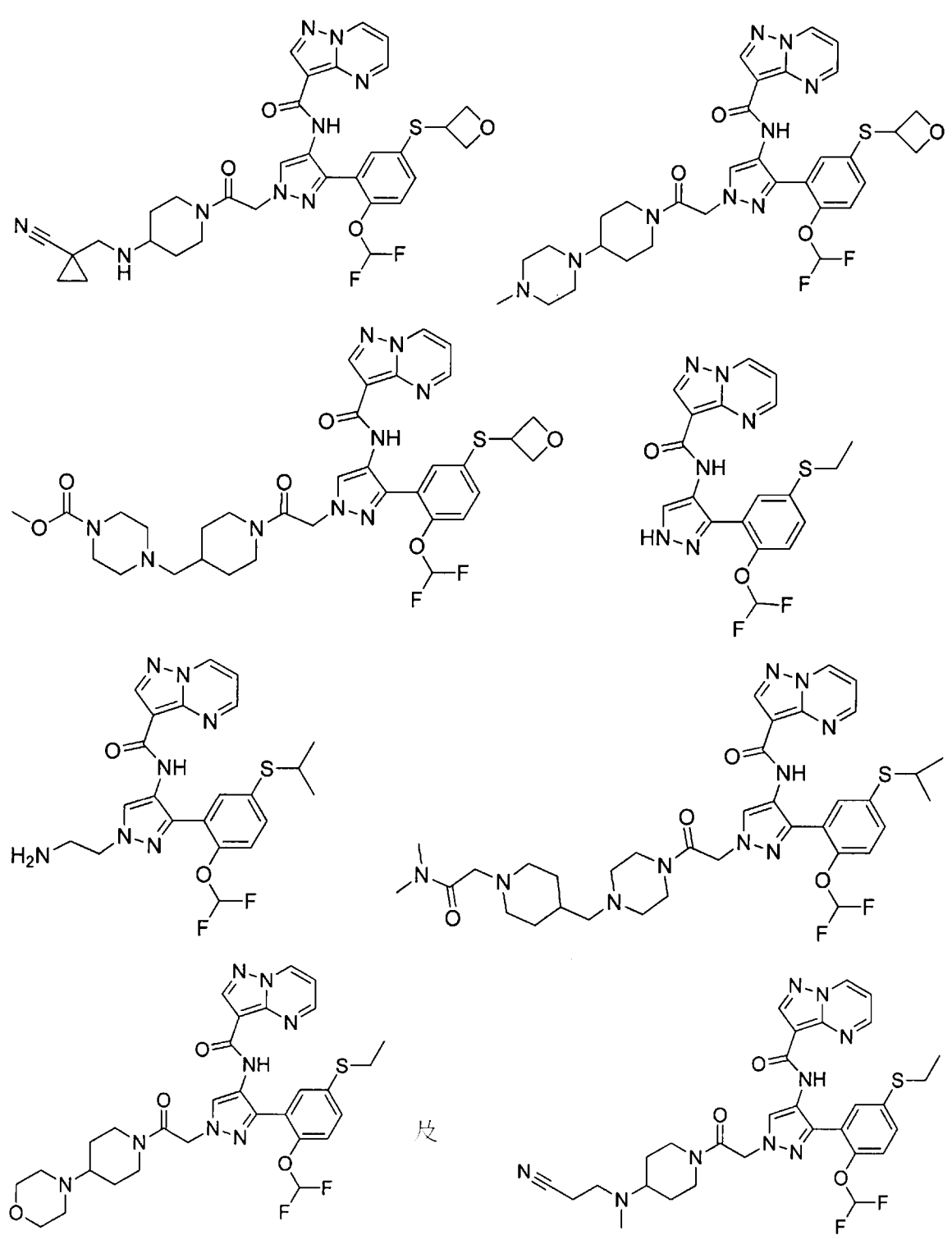








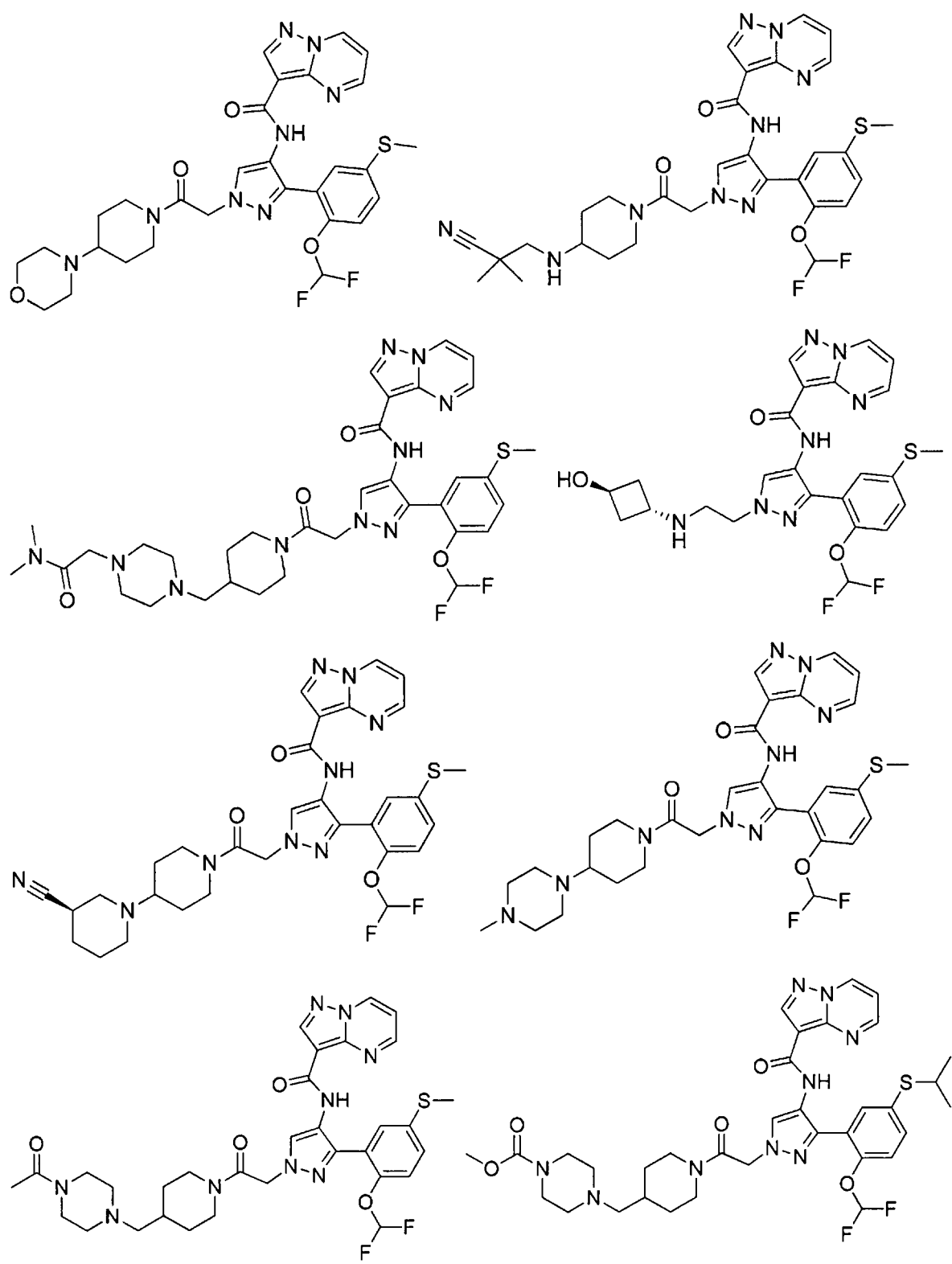


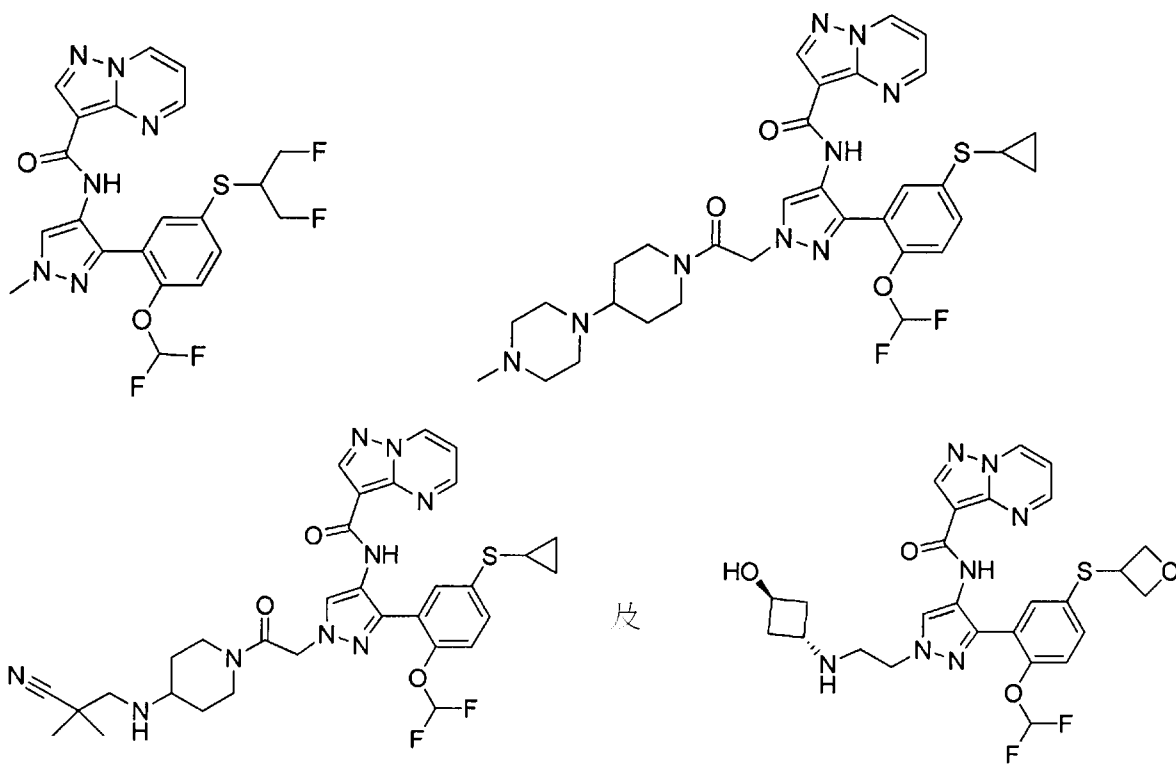


或其鹽。

【第28項】

一種化合物，其係選自：

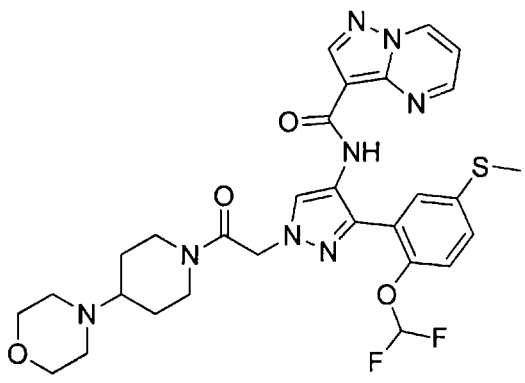




或其鹽。

【第29項】

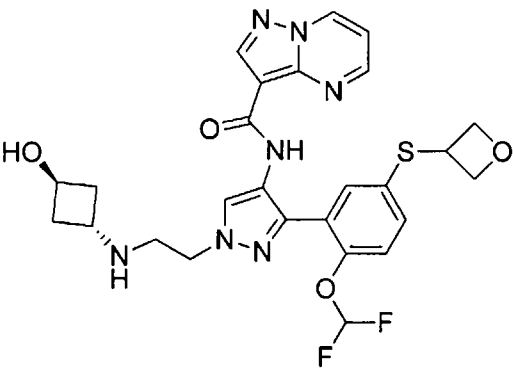
如請求項1之化合物，其為：



或其鹽。

【第30項】

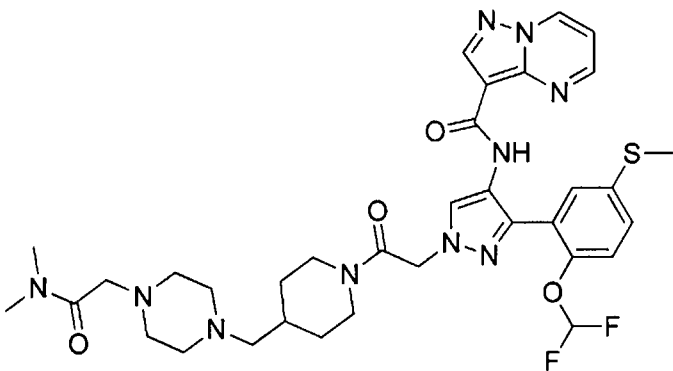
如請求項1之化合物，其為：



或其鹽。

【第31項】

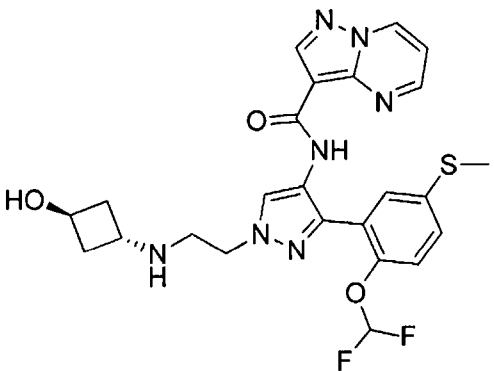
如請求項1之化合物，其為：



或其鹽。

【第32項】

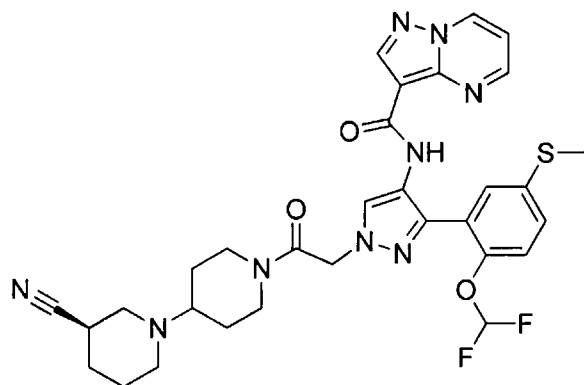
如請求項1之化合物，其為：



或其鹽。

【第33項】

如請求項1之化合物，其為：



或其鹽。

【第34項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至33中任一項之化合物或其鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【第35項】

一種如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供治療發炎疾病用之藥物。

【第36項】

如請求項1至10、15至20及27至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療發炎疾病。

【第37項】

如請求項35之用途，其中該發炎疾病為哮喘。

【第38項】

如請求項36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該發炎疾病為哮喘。

【第39項】

一種如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供預防、治療或減輕對抑制傑納斯激酶(Janus kinase)活

性起反應之疾病或病況嚴重性用之藥物。

【第40項】

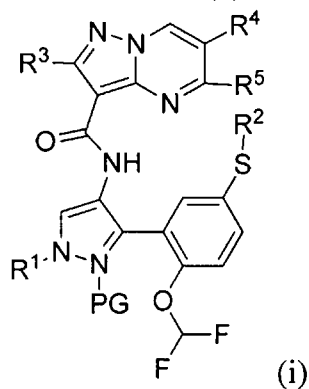
如請求項39之用途，其中該疾病或病況為哮喘。

【第41項】

如請求項39之用途，其中該傑納斯激酶為JAK1。

【第42項】

一種製備式(i)化合物之方法，



其中：

R¹為H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-(C₀-C₃烷基)CN、-(C₀-C₃烷基)OR^a、-(C₀-C₃烷基)R^a、-(C₀-C₃烷基)SR^a、-(C₀-C₃烷基)NR^aR^b、-(C₀-C₃烷基)OCF₃、-(C₀-C₃烷基)CF₃、-(C₀-C₃烷基)NO₂、-(C₀-C₃烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₃烷基)C(O)OR^a、-(C₀-C₃烷基)C(O)NR^aR^b、-(C₀-C₃烷基)NR^aC(O)R^b、-(C₀-C₃烷基)S(O)₁₋₂R^a、-(C₀-C₃烷基)NR^aS(O)₁₋₂R^b、-(C₀-C₃烷基)S(O)₁₋₂NR^aR^b、-(C₀-C₃烷基)(5-6員雜芳基)或-(C₀-C₃烷基)苯基，其中R¹視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、C₁-C₃烷基、側氧基、-CF₃、-(C₀-C₃烷基)OR^c及-(C₀-C₃烷基)NR^cR^d；

R^a獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、3-10員雜環基、5-6員

雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^d$ 或 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^c\text{R}^d$ ，其中 R^a 之任何 C_3 - C_6 環烷基、3-10員雜環基及5-6員雜芳基視情況經一或多個基團 R^e 取代；

R^b 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基，其中該烷基視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代；或

R^c 及 R^d 獨立地選自由以下組成之群：氫、3-6員雜環基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_1 - C_3 烷基，其中 R^c 及 R^d 之任何3-6員雜環基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_1 - C_3 烷基視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代；或 R^c 及 R^d 與其所附接之原子結合在一起以形成3-6員雜環基，其視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、 $-\text{CF}_3$ 及 C_1 - C_3 烷基；

各 R^e 獨立地選自由以下組成之群：側氧基、 OR^f 、 NR^fR^g 、鹵素、3-10員雜環基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_1 - C_6 烷基，其中 R^e 之任何 C_3 - C_6 環烷基及 C_1 - C_6 烷基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代： OR^f 、 NR^fR^g 、鹵素、3-10員雜環基、側氧基及氰基，且其中 R^e 之任何3-10員雜環基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 NR^hR^k 、3-6員雜環基及視情況經獨立地選自由鹵素、側氧基、 OR^f 及 NR^hR^k 組成之群的一或多個基團取代之 C_1 - C_3 烷基；

R^f 及 R^g 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基、3-6員雜環基及 C_3 - C_6 環烷基，其中 R^f 及 R^g 之任何 C_1 - C_6 烷基、3-6員雜環基及 C_3 - C_6 環烷基視情況經一或多個 R^m 取代；

各 R^m 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、氰基、側氧基、 C_3 - C_6 環

烷基、3-6員雜環基、羥基及 NR^hR^k ，其中 R^m 之任何 C_3 - C_6 環烷基及3-6員雜環基視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代：鹵素、側氧基、氰基及 C_1 - C_3 烷基；

R^h 及 R^k 各自獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經獨立地選自由鹵素、氰基、3-6員雜環基及側氧基組成之群的一或多個基團取代之 C_1 - C_6 烷基；或 R^h 及 R^k 與其所附接之原子結合在一起以形成視情況經獨立地選自由以下組成之群的一或多個基團取代之3-6雜環基：鹵素、氰基、側氧基、 $-\text{CF}_3$ 及視情況經獨立地選自由鹵素及側氧基組成之群的一或多個基團取代之 C_1 - C_3 烷基；

R^2 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、3-6員雜環基、 $(\text{C}_3$ - C_6 環烷基) C_1 - C_6 烷基、 $(3$ -6員雜環基) C_1 - C_6 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_3$ - C_6 環烷基)或 $-\text{C}(\text{O})(3$ -6員雜環基)，其中 R^2 視情況經一或多個鹵基取代；

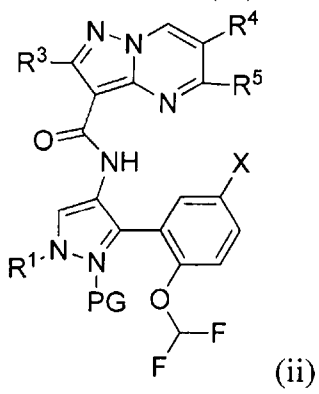
R^3 為 H 或 NH_2 ；

R^4 是 H 或 CH_3 ；

R^5 為 H 或 NH_2 ；且

PG 為保護基，

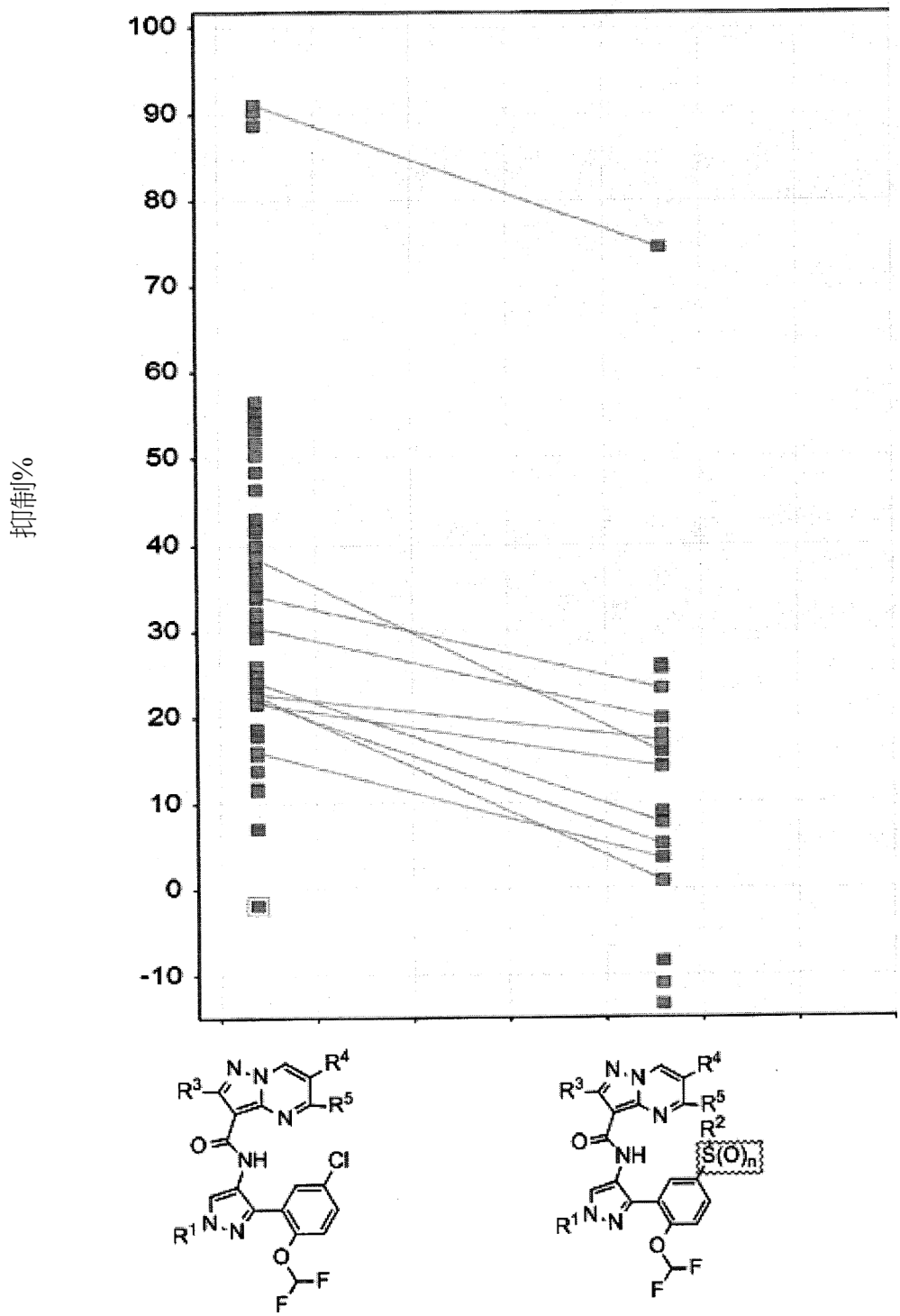
其包含使式(ii)化合物



其中X為脫離基，

在溶劑存在下及在惰性氛圍下，與 R^1SNa 、鈀催化劑及膦配體反應。

【發明圖式】



【圖1】