



(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 201514167 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：103110771

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 21 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61K31/5383(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/21

歐洲專利局

13160350.8

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：希爾葛 克利斯多夫 史帝芬 HILGER, CHRISTOPH-STEPHAN (DE)；伊奇庫克 瑪利安 HITCHCOCK, MARION (DE)；布里安 漢斯 BRIEM, HANS (DE)；希梅斯特 傑爾哈德 SIEMEISTER, GERHARD (DE)；佛安茲 萌塔薇恩 安無瑞 安斯托 FERNANDEZ-MONTALVAN, AMAURY ERNESTO (CU)；施羅德 珍斯 SCHRODER, JENS (DE)；荷爾頓 賽門 HOLTON, SIMON (GB)；普修 克里雅 PREUSSE, CORNELIA (DE)；丹拿 科斯登 DENNER, KARSTEN (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 148 頁

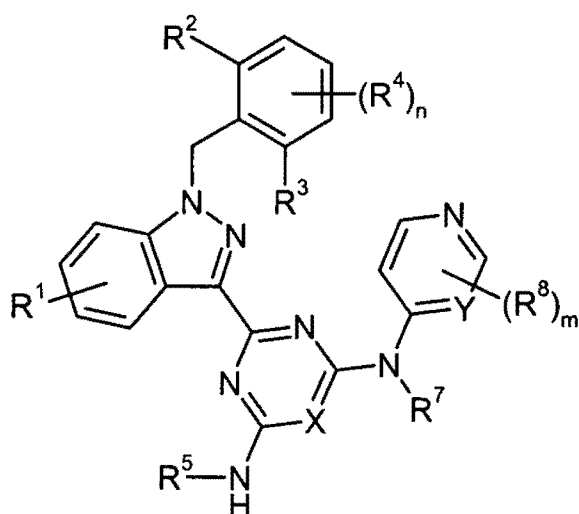
(54)名稱

二胺基雜芳基取代之吡啶

DIAMINOHETEROARYL SUBSTITUTED INDAZOLES

(57)摘要

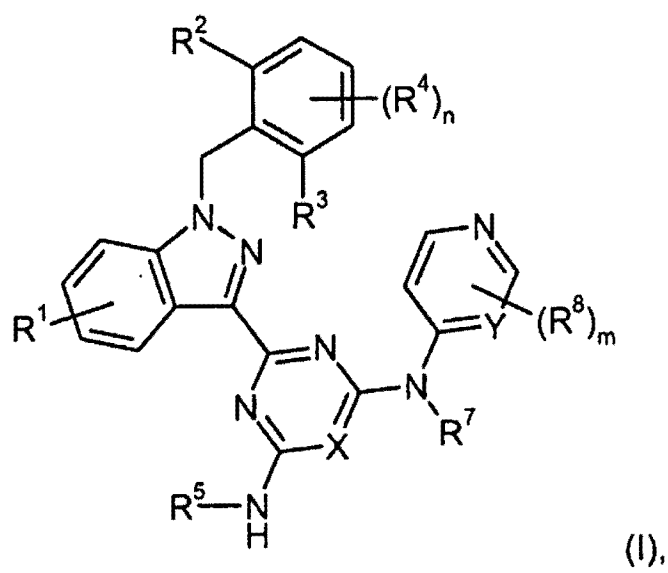
本發明係關於式(I)化合物



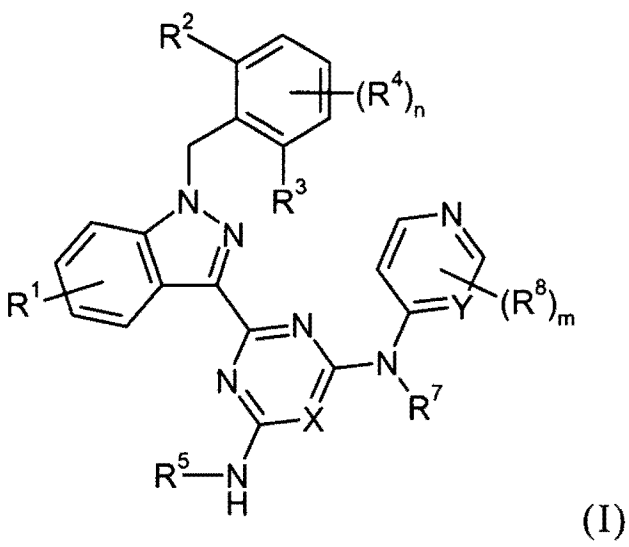
(I)，

其係 Bub1 激酶之抑制劑，其製造方法及其作為醫藥品之用途。

Compounds of formula (I)



which are inhibitors of Bub1 kinase, processes for their production and their use as pharmaceuticals.



201514167

發明摘要

※ 申請案號：103110771

※ 申請日：103.3.21

※IPC 分類：

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

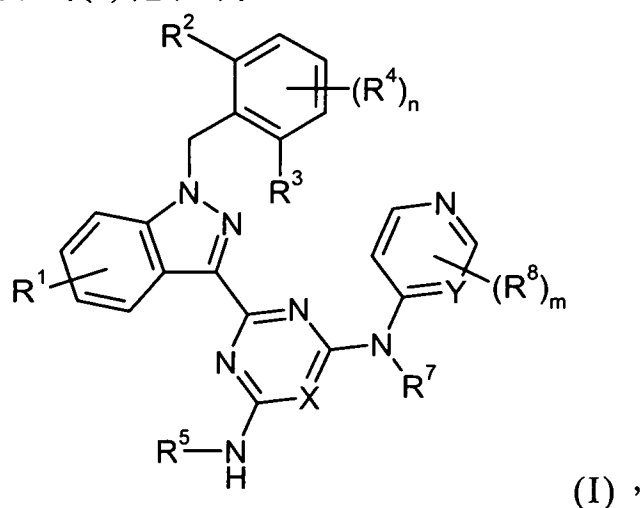
【發明名稱】

二胺基雜芳基取代之吲唑

DIAMINOHETEROARYL SUBSTITUTED INDAZOLES

【中文】

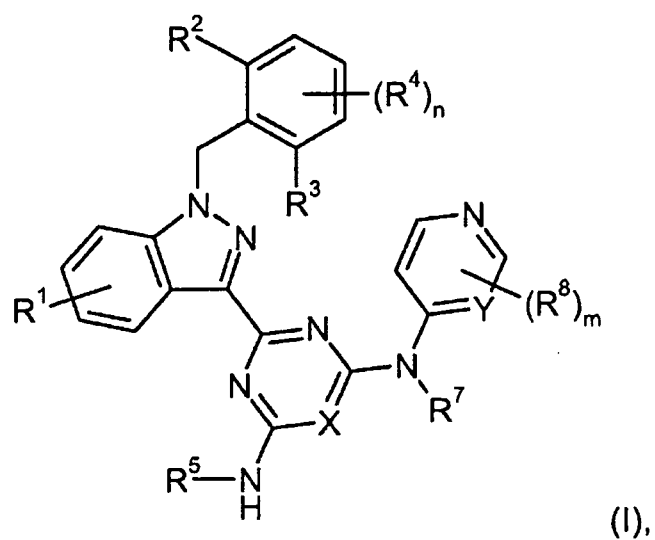
本發明係關於式(I)化合物



其係Bub1激酶之抑制劑，其製造方法及其作為醫藥品之用途。

【英文】

Compounds of formula (I)



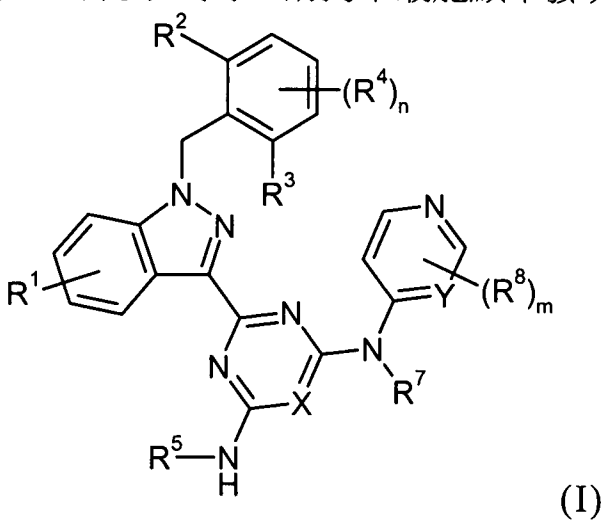
(I),
which are inhibitors of Bub1 kinase, processes for their production and their use as
pharmaceuticals.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

二胺基雜芳基取代之吡唑

DIAMINOHETEROARYL SUBSTITUTED INDAZOLES

【技術領域】

本發明係關於二胺基雜芳基取代之吡唑化合物、其製造方法及其用途。

【先前技術】

癌細胞之最基本特徵之一係其能夠持續慢性增殖，而在正常組織中嚴密控制進入細胞分裂週期及細胞分裂週期進程以確保細胞數穩定及維持正常組織功能。強調對增殖控制之喪失作為癌症之六種標誌之一[Hanahan D及Weinberg RA, Cell 100, 57, 2000；Hanahan D及Weinberg RA, Cell 144, 646, 2011]。

真核細胞分裂週期(或細胞週期)確保基因體重複及其藉由經協調且調節之事件序列繼代而分佈至子細胞。細胞週期分為四個連續階段：

1. G1階段代表DNA複製前之時間，其間細胞生長且對外部刺激敏感。
2. 在S階段，細胞複製其DNA，且
3. 在G2階段，準備進入有絲分裂。
4. 在有絲分裂(M階段)中，重複染色體由微管構建之紡錘體裝置支撐而分離，且實現細胞分裂為兩個子細胞。

為確保染色體準確分佈至子細胞所需之超高保真度，嚴格調節及控制經細胞週期繼代。必須在正確時間活化週期進展所必需之酶且

一經過相應階段亦再次斷開。若偵測到DNA損害或尚未完成DNA複製或產生紡錘體裝置，則相應控制點(「檢查點」)使細胞週期進程停止或延遲。有絲分裂檢查點(亦稱為紡錘體檢查點或紡錘體組裝檢查點)控制紡錘體裝置之微管與重複染色體之著絲粒(微管之連接位點)的準確連接。只要存在未連接之著絲粒，有絲分裂檢查點即為活性的，且產生等待信號以給予分裂細胞時間來確保每個著絲粒均連接至紡錘極並校正連接誤差。因此，有絲分裂檢查點防止有絲分裂細胞實現具有未連接或錯誤連接染色體之細胞分裂[Suijkerbuijk SJ及Kops GJ, Biochem. Biophys. Acta 1786, 24, 2008；Musacchio A及Salmon ED, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 8, 379, 2007]。一旦所有著絲粒均以正確雙極(兩極性)方式與有絲分裂紡錘極連接，則檢查點得到滿足且細胞進入分裂後期且繼續進行有絲分裂。

有絲分裂檢查點由多個必需蛋白質之複雜網路建立，包括MAD(有絲分裂阻滯缺陷，MAD 1-3)與Bub (不受苯并咪唑抑制出芽，Bub 1-3)家族之成員、Mps1激酶、cdc20以及其他組分[在Bolanos-Garcia VM及Blundell TL, Trends Biochem. Sci. 36, 141, 2010中綜述]，其中許多在增殖細胞(例如，癌細胞)及組織中過度表現[Yuan B等人, Clin. Cancer Res. 12, 405, 2006]。未滿足之有絲分裂檢查點的主要功能係使促後期複合體/細胞週期體(APC/C)保持非活性狀態。檢查點一經得到滿足，APC/C泛素-接合酶即靶向細胞週期素B及保全蛋白以用於蛋白水解降解，從而導致成對染色體分離且離開有絲分裂。

Ser/Thr激酶Bub1之非活性突變經以微管失穩藥物處理酵母釀酒酵母(*S. cerevisiae*)之細胞防止有絲分裂進程延遲，此導致將Bub1識別為有絲分裂檢查點蛋白[Roberts BT等人, Mol. Cell Biol., 14, 8282, 1994]。多個新近公開案提供證據證實Bub1在有絲分裂期間具有多重作用，已由Elowe綜述[Elowe S, Mol. Cell. Biol. 31, 3085, 2011]。特定



而言，Bub1係與重複染色體之著絲粒結合且可能充當構成有絲分裂檢查點複合物之支架蛋白的第一有絲分裂檢查點蛋白之一。此外，經由組蛋白H2A磷酸化，Bub1使蛋白守護蛋白定域至染色體之中節區域以防止成對染色體過早分離[Kawashima等人Science 327, 172, 2010]。另外，守護蛋白與Thr-3磷酸化組蛋白H3一起充當染色體過客複合物之結合位點，該染色體過客複合物包括蛋白存活素、玻瑞林(borealin)、INCENP及Aurora B。染色體過客複合物被視作有絲分裂檢查點機制中之張力感應器，其溶解錯誤形成之微管-著絲粒連接，諸如同極性(兩個姊妹著絲粒連接至一個紡錘極)或既雙極向又單極向型(merotelic，一個著絲粒連接至兩個紡錘極)連接[Watanabe Y, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 75, 419, 2010]。新近資料表明，由Bub1激酶使位於Thr 121處之組蛋白H2A磷酸化足以使AuroraB激酶定域以滿足連接誤差校正檢查點[Ricke等人J. Cell Biol. 199, 931-949, 2012]。

不完全之有絲分裂檢查點功能與非等倍性及腫瘤生成相關[Weaver BA及Cleveland DW, Cancer Res. 67, 10103, 2007; King RW, Biochim Biophys Acta 1786, 4, 2008]。相反，已確認對有絲分裂檢查點之完全抑制作用導致嚴重之染色體錯誤分離且誘發腫瘤細胞中之細胞凋亡[Kops GJ等人, Nature Rev. Cancer 5, 773, 2005; Schmidt M及Medema RH, Cell Cycle 5, 159, 2006; Schmidt M及Bastians H, Drug Res. 更新10, 162, 2007]。因此，經由對有絲分裂檢查點組分(諸如Bub1激酶)之藥理學抑制作用消除有絲分裂檢查點代表一種治療增殖性病徵之新方法，增殖性病徵包括實體腫瘤，諸如癌瘤、肉瘤、白血病及淋巴惡性腫瘤或與不受控細胞增殖相關之其他病徵。

本發明係關於抑制Bub1激酶之化合物。

確定之抗有絲分裂藥物(諸如長春花屬生物鹼、紫杉烷或埃博黴

素(epothilone))活化有絲分裂檢查點，藉由使微管動力學穩定或失穩誘發有絲分裂停滯。此停滯防止重複染色體分離形成兩個子細胞。有絲分裂停滯延長驅使細胞不經細胞質分裂(有絲分裂滑移或適應)即退出有絲分裂或經歷有絲分裂劇變，導致細胞死亡[Rieder CL及Maiato H, Dev. Cell 7, 637, 2004]。相反，Bub1之抑制劑防止有絲分裂檢查點之建立及/或功能，其最終導致嚴重染色體錯誤分離、誘發細胞凋亡及細胞死亡。

該等發現表明Bub1抑制劑應具有在溫血動物(諸如，人)中治療與不受控增殖性細胞過程增強相關之增殖性病症的治療價值，該等增殖性病症諸如癌症、發炎、關節炎、病毒疾病、心血管疾病或真菌疾病。

WO 2013/050438、WO 2013/092512、WO 2013/167698分別揭示經取代之苯甲基吡啶、經取代之苯甲基吡啶及經取代之苯甲基環烷基吡啶，其係Bub1激酶抑制劑。

由於尤其在人類或動物身體不同器官之組織中由不受控增殖性細胞過程表現之癌症疾病仍不被認為係已存在充分藥物療法之受控疾病，因此仍強烈需要進一步提供新的治療適用性藥物，較佳抑制新標靶且提供新的治療選擇(例如，具有改良藥理學特性之藥物)。

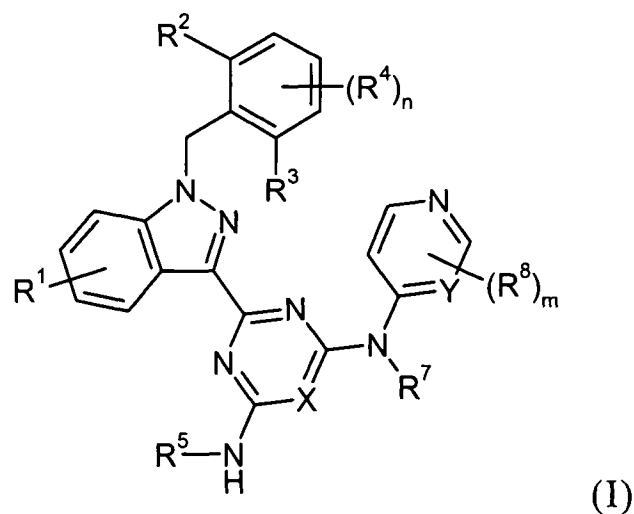
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

因此，Bub1之抑制劑代表應以單一藥劑或與其他藥物組合形式補充治療選擇之重要化合物。

根據第一態樣，本發明係關於式(I)化合物



其中

X為CR⁶、N，

Y為CH、N，

R¹為氫、鹵素、1-3C烷基，

R²/R³彼此獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、1-6C鹵烷基、1-6C鹵烷氧基、1-6C烷氧基，

R⁴獨立地為氫、羥基、鹵素、氰基、1-6C烷基、2-6C烯基、2-6C炔基、1-6C鹵烷基、1-6C羥烷基、1-6C烷氧基、-O-(2-4C伸烷基)-O-C(O)-(1-4C烷基)、1-6C鹵烷氧基、-C(O)OR⁹、-C(O)-(1-6C烷基)、-C(O)NR¹⁰R¹¹、3-7C環烷基、-S(O)₂NH-(3-6C環烷基)、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、

視情況獨立地經氰基、1-4C烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基取代一或多次之雜芳基，

其中R²、R³、(R⁴)_n中之兩者在彼此鄰位定位時可與其所連接之兩個碳原子一起形成含有1或2個選自O或N之雜原子且視情況含有另一雙鍵及/或視情況經側氧基(=O)及/或1-4C烷基取代之雜環5、6或7員環，

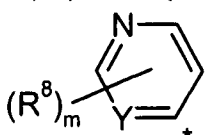
n為0、1、2或3，

R⁵為(a)氫；

(b)-C(O)-(1-6C烷基)；

(c)-C(O)-(1-6C伸烷基)-O-(1-6C烷基)；

(d)-C(O)NH-(1-6C烷基)；

(e) ，其中

*為連接點；

R⁶為(a)氫；

(b)羥基；

(c)氰基；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之1-6C烷氧基

(d1) OH、

(d2)-O-(1-6C烷基)、

(d3)-C(O)NR¹⁰R¹¹、

(d4)-NR¹²R¹³、

(d5)-S-(1-6C烷基)、

(d6)-S(O)-(1-6C烷基)、

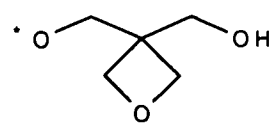
(d7)-S(O)₂-(1-6C烷基)、

(d8)-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、

(d9)視情況經側氧基(=O)取代之雜環基、

(d10)視情況獨立地經氰基、1-4C烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、C(O)NR¹⁰R¹¹、(1-4C伸烷基)-O-(1-4C烷基)取代一或多次之雜芳基，

(e)視情況經CN取代之-O-雜芳基，

(f) ，其中*為連接點，

(g)視情況經羥基取代之-O-(2-6C伸烷基)-O-(1-6C烷基)，

(h)-NR¹²R¹³、

(i)-NHS(O)₂-(1-6C烷基)、

(j)-NHS(O)₂-(1-6C鹵烷基)，

或

視情況R⁵與R⁶連同R⁵所連接之氮原子一起且連同R⁵-NH及R⁶所連接之嘧啶環碳原子一起形成可含有另一個選自O、S、N組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之6員環，

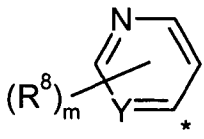
R⁷為

(a)氫，

(b)視情況經雜芳基取代之1-4C烷基，

(c) 1-4C鹵烷基，

(d) 2-4C羥烷基，

(e) ，其中*為連接點；

R⁸獨立地為氫、鹵素、羥基、1-4C烷基、1-4C羥烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹，

m為0、1、2、3或4，

R⁹為(a)氫，

(b)視情況經羥基取代之1-4C烷基，

R¹⁰、R¹¹彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羥烷基，

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經1至2個氟原子或C(O)OR⁹取代之4至6員雜環，

R^{12} 、 R^{13} 彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羧烷基、 $-C(O)-(1-6C$ 烷基)、 $-C(O)-(1-6C$ 伸烷基) $-O-(1-6C$ 烷基)、 $-C(O)H$ 、 $C(O)OR^9$ ，

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經側氧基($=O$)取代之4至6員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在第二態樣中，本發明係關於根據請求項1之式(I)化合物，

其中

X為 CR^6 、N，

Y為CH、N，

R^1 為氫、鹵素、1-3C烷基，

R^2/R^3 彼此獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、1-3C鹵烷基、1-3C鹵烷氧基、1-3C烷氧基，

R^4 獨立地為氫、羥基、鹵素、氰基、1-3C烷基、2-3C烯基、2-3C炔基、1-3C鹵烷基、1-3C羧烷基、1-3C烷氧基、 $-O-(2-4C$ 伸烷基) $-O-C(O)-(1-4C$ 烷基)、1-3C鹵烷氧基、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)-(1-3C$ 烷基)、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、3-7C環烷基、 $-S(O)_2NH-(3-6C$ 環烷基)、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ，

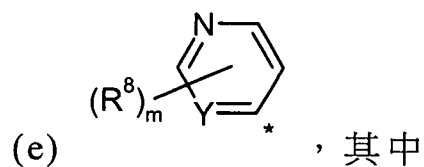
n為0、1，

R^5 為(a)氫；

(b) $-C(O)-(1-3C$ 烷基)；

(c) $-C(O)-(1-3C$ 伸烷基) $-O-(1-3C$ 烷基)；

(d) $-C(O)NH-(1-3C$ 烷基)；



*為連接點；

R^6 為(a)氫；

(b)羥基；

(c)氰基；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之1-3C烷氧基：

(d1) OH、

(d2)-O-(1-3C烷基)、

(d3)-C(O)NR¹⁰R¹¹、

(d4)-NR¹²R¹³、

(d5)-S-(1-3C烷基)、

(d6)-S(O)-(1-3C烷基)、

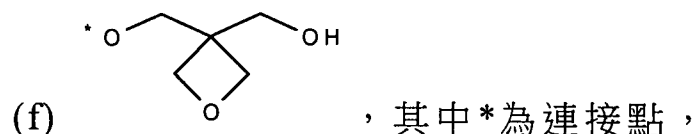
(d7)-S(O)₂-(1-3C烷基)、

(d8) S(O)₂NR¹⁰R¹¹、

(d9)視情況經側氧基(=O)取代之雜環基、

(d10)視情況獨立地經氰基、1-4C烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、C(O)NR¹⁰R¹¹、(1-4C伸烷基)-O-(1-4C烷基)取代一或多次之雜芳基，

(e)視情況經CN取代之-O-雜芳基，



(g)視情況經羥基取代之-O-(2-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基)，

(h)-NR¹²R¹³，

(i)-NHS(O)₂-(1-3C烷基)，

(j)-NHS(O)₂-(1-3C鹵烷基)，

或

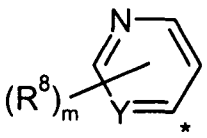
視情況R⁵與R⁶連同R⁵所連接之氮原子一起且連同R⁵-NH及R⁶所連接之嘧啶環碳原子一起形成可含有另一個選自O、S、N組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之6員環，

R⁷為(a)氫、

(b)視情況經雜芳基取代之1-4C烷基

(c) 1-4C鹵烷基、

(d) 2-4C羥烷基、

(e) ，其中

*為連接點；

R⁸為氫、鹵素、羥基、1-4C烷基、1-4C羥烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹、

m為0、1，

R⁹為(a)氫、

(b)視情況經羥基取代之1-4C烷基，

R¹⁰、R¹¹彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羥烷基，

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經1至2個氟原子或C(O)OR⁹取代之4至6員雜環，

R¹²、R¹³彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羥烷基、-C(O)-(1-3C烷基)、-C(O)-(1-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基)、-C(O)H、C(O)OR⁹，

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之4至6員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

本發明之另一態樣係關於根據請求項1之式(I)化合物，

其中

X為CR⁶、N，

Y為CH、N，

R¹為氫、鹵素、1-3C烷基，

R²/R³彼此獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、1-3C鹵烷基、1-3C鹵烷氧基、1-3C烷氧基，

R⁴獨立地為氫、羥基、鹵素、氰基、1-3C烷基、2-3C烯基、2-3C炔基、1-3C鹵烷基、1-3C羥烷基、1-3C烷氧基、1-3C鹵烷氧基、-C(O)OR⁹、-C(O)-(1-3C烷基)、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹，

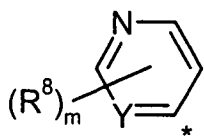
n為0、1，

R⁵為(a)氫；

(b)-C(O)-(1-3C烷基)；

(c)-C(O)-(1-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基)；

(d)-C(O)NH-(1-3C烷基)；

(e) ，其中

*為連接點；

R⁶為(a)氫；

(b)羥基；

(c)氰基；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之1-3C烷基：

(d1) OH、

(d2)-O-(1-3C烷基)、

(d3)-C(O)NR¹⁰R¹¹、

(d4)-NR¹²R¹³、

(d5)-S-(1-3C烷基)、

(d6)-S(O)-(1-3C烷基)、

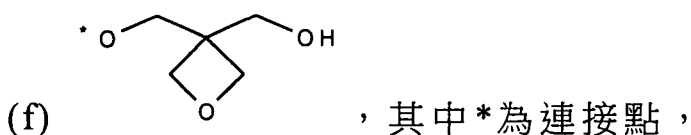
(d7)-S(O)₂-(1-3C烷基)、

(d8)-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、

(d9)視情況經側氧基(=O)取代之雜環基、

(d10)視情況獨立地經氰基、1-4C烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、C(O)NR¹⁰R¹¹、(1-4C伸烷基)-O-(1-4C烷基)取代一或多次之雜芳基，

(e)視情況經CN取代之-O-雜芳基，



(g)視情況經羥基取代之-O-(2-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基)，

(h)-NR¹²R¹³，

(i)-NHS(O)₂-(1-3C烷基)，

(j)-NHS(O)₂-(1-3C鹵烷基)，

或

視情況R⁵與R⁶連同R⁵所連接之氮原子一起且連同R⁵-NH及R⁶所連接之嘧啶環碳原子一起形成含有另一個選自O組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之6員環，

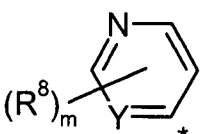
R⁷為

(a)氫、

(b)視情況經雜芳基取代之1-4C烷基

(c) 1-4C鹵烷基、

(d) 2-4C羥烷基、

(e) ，其中

*為連接點；

R^8 為氫、鹵素、羥基、1-4C烷基、1-4C羥烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ ，

m為0，

R^9 為(a)氫、

(b)視情況經羥基取代之1-4C烷基，

R^{10} 、 R^{11} 彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羥烷基，

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經1至2個氟原子或 $C(O)OR^9$ 取代之4至6員雜環，

R^{12} 、 R^{13} 彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羥烷基、 $-C(O)-(1-3C$ 烷基)、 $-C(O)-(1-3C$ 伸烷基)-O-(1-3C烷基)、 $-C(O)H$ 、 $C(O)OR^9$ ，

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O組成之群之雜原子之4至6員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於根據請求項1之式(I)化合物，

其中

X為CR⁶、N，

Y為CH、N，

R¹為氫，

R²/R³彼此獨立地為氫、鹵素，

R⁴獨立地為氫、1-3C烷基，

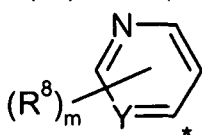
n為0、1，

R⁵為(a)氫；

(b)-C(O)-(1-3C烷基)；

(c)-C(O)-(1-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基)；

(d)-C(O)NH-(1-3C烷基)；

(e) ，其中

*為連接點；

R⁶為(a)氫；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之1-3C烷基

(d1) OH、

(d2)-O-(1-3C烷基)、

(h)-NR¹²R¹³，

(i)-NHS(O)₂-(1-3C烷基)，

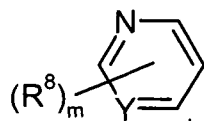
(j)-NHS(O)₂-(1-3C鹵烷基)，

或

視情況R⁵與R⁶連同R⁵所連接之氮原子一起且連同R⁵-NH及R⁶所連接之嘧啶環碳原子一起形成可含有另一個選自O組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之6員環，

R⁷為

(a) 氫、



(e) , 其中

*為連接點；

R^8 為氫，

m 為0，

R^{12} 、 R^{13} 彼此獨立地為氫、-C(O)-(1-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基)、

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O組成之群之雜原子之4至6員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於根據請求項1之式(I)化合物，

其中

X為 CR^6 、N，

Y為CH、N，

R^1 為氫，

R^2/R^3 彼此獨立地為氫、氟，

R^4 獨立地為氫、1-3C烷氧基，

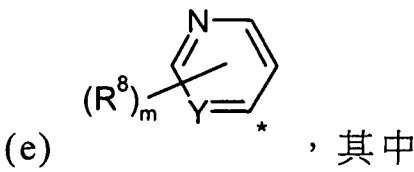
n 為0、1，

R^5 為(a)氫；

(b)-(CO)-CH₃、

(c)-C(O)-(亞甲基)-O-(甲基)；

(d)-C(O)NH-(1-3C烷基)；



*為連接點；

R⁶為(a)氫；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之1-3C烷基

(d1) OH、

(d2)-O-(甲基)，

(h)-NR¹²R¹³，

(i)-NHS(O)₂-(1-3C烷基)，

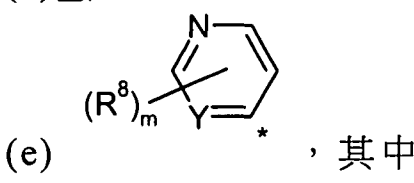
(j)-NHS(O)₂-(CF₃)，

或

視情況R⁵與R⁶連同R⁵所連接之氮原子一起且連同R⁵-NH及R⁶所連接之嘧啶環碳原子一起形成可含有另一個氧原子且視情況經側氧基(=O)取代之6員環，

R⁷為

(a)氫、



*為連接點；

R⁸為氫，

m為0，

R¹²、R¹³彼此獨立地為氫、-C(O)-(1-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基)，

或

連同其所連接之氮原子一起形成含有另一個氧原子之6員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮



氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在另一態樣中，本發明係關於根據請求項1之式(I)化合物，

其中

X為 CR^6 、N，

Y為CH、N，

R^1 為氫，

R^2/R^3 彼此獨立地為氫、氟，

R^4 獨立地為氫、乙氧基，

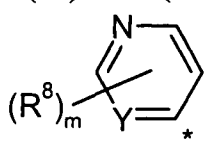
n為0、1，

R^5 為(a)氫；

(b)-C(O)-CH₃、

(c)-C(O)-(亞甲基)-O-(甲基)；

(d)-C(O)NH-(乙基)，

(e) ，其中

*為連接點；

R^6 為(a)氫；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之甲氧基、乙氧基

(d1) OH、

(d2)-O-(甲基)，

(h)-NR¹²R¹³，

(i)-NHS(O)₂-(乙基)，

(j)-NHS(O)₂-(CF₃)，

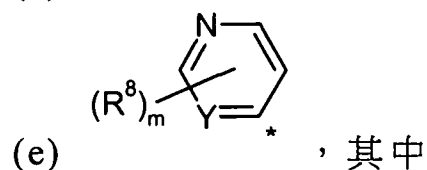
或

視情況 R^5 與 R^6 連同 R^5 所連接之氮原子一起且連同 R^5 -NH及 R^6 所連

接之嘓啖環碳原子一起形成含有另一個氧原子且經側氧基(=O)取代之6員環，

R^7 為

(a)氫、



*為連接點；

R^8 為氫，

m 為0，

R^{12} 、 R^{13} 彼此獨立地為氫、-C(O)-(亞甲基)-O-(甲基)，

或

連同其所連接之氮原子一起形成含有另一個氧原子之6員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

在本發明之一態樣中，如上所述之式(I)化合物係選自以下組成之群：

2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)嘓啖-4,6-二胺、

2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N,N'*-二(吡啶-4-基)嘓啖-4,6-二胺、

N-{2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)-嘓啖-4-基}乙醯胺、

N-{2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘓啖-4-基}-2-甲氧基乙醯胺、

N-{6-(二吡啶-4-基胺基)-2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]嘓啖-4-基}乙醯胺、

N-{6-(二吡啶-4-基胺基)-2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}-2-甲氧基乙醯胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)-嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

1-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基}-3-乙基脲、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-*N*-(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

1-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-6-(嘧啶-4-基胺基)嘧啶-4-基}-3-乙基脲、

6-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

N-{4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺、

N-{4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(嘧啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺、

N-{4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}乙磺醯胺、

N-{4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-1,1,1-三氟甲磺醯胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-4-(吡啶-4-基胺基)-6*H*-嘧啶并[5,4-*b*][1,4]噁嗪-7(8*H*)-酮、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-4-(嘧啶-4-基胺基)-6*H*-嘧啶并[5,4-*b*][1,4]噁嗪-7(8*H*)-酮、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N,N'*-二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N,N'*-二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-*N,N'*-二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-*N,N'*-二(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

6-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N,N'*-二(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)-*N,N'*-二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)-*N,N'*-二(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

N-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺、

N-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]-4,6-雙(嘧啶-4-基氨基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺、

N-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基氨基)嘧啶-5-基}乙磺醯胺、

N-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基氨基)嘧啶-5-基}-1,1,1-三氟甲磺醯胺、

2-({4-氨基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-5-基}氧基)乙醇及

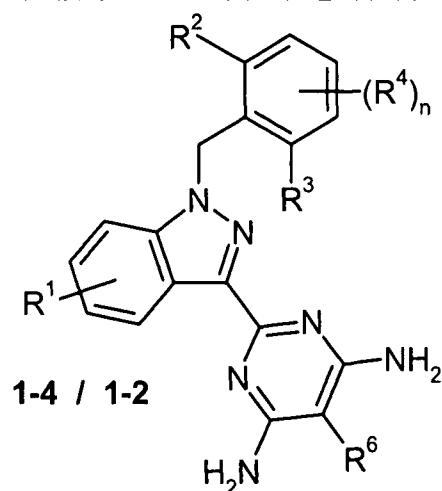
2-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基氨基)嘧啶-5-基}氧基)乙醇，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

本發明之一態樣係如實例中所述之式(I)化合物，其由在請求項6所主張之標題中的名稱及其結構以及在實例之化合物中特定揭示之所有殘基之子組合來表徵。

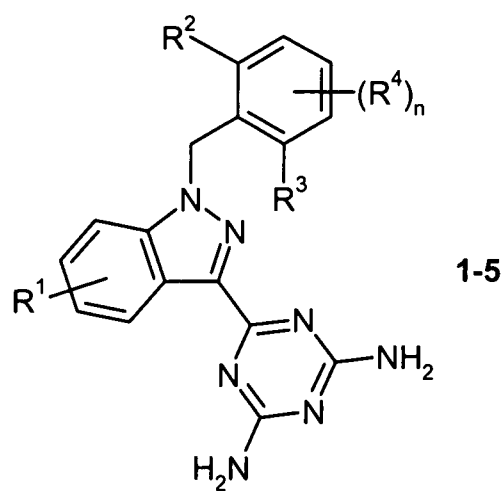
本發明之另一態樣係用於其合成之中間物。

本發明之一特殊態樣係中間物(1-2/1-4)，



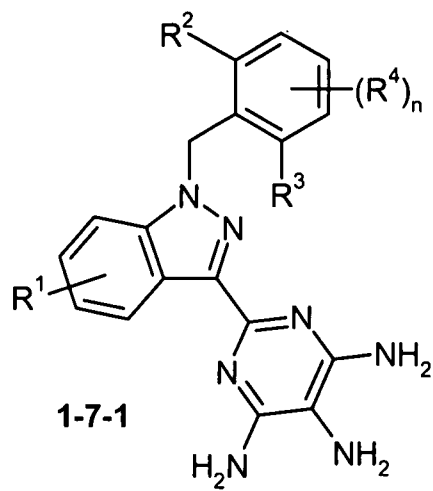
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及 n 具有根據請求項1之含義。

本發明之另一態樣係中間物(1-5)，



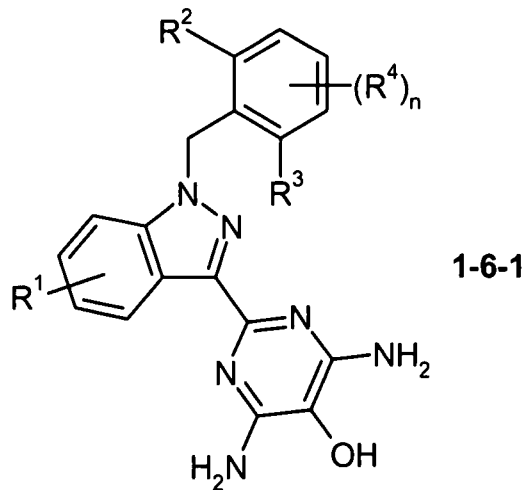
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 n 具有根據請求項1之含義。

本發明之另一態樣係中間物(1-7-1)，其中



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 n 具有根據請求項1之含義。

本發明之另一態樣係中間物(1-6-1)，



本發明之另一態樣係關於本文所述之任何中間物用於製備如前文定義之式(I)化合物或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體

異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽的用途。

若本文所揭示之本發明之實施例係關於式(I)化合物，則應瞭解彼等實施例係指申請專利範圍及實例中所揭示之式(I)化合物。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^1 為氫、鹵素、1-3C烷基。

本發明之又一態樣係如請求項1、2、3、4、5或6之式(I)化合物，其中 R^1 為氫。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^2/R^3 彼此獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、1-6C鹵烷基、1-6C鹵烷氧基、1-6C烷氧基。

本發明之另一態樣係根據請求項1之式(I)化合物，其中 R^2 及/或 R^3 彼此獨立地為氫或鹵素。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^2 及/或 R^3 為鹵素，尤其為氟、氯或溴，較佳為氟或氯，更佳為氟。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^2 與 R^3 不同，例如 R^2 為氫且 R^3 為氟，或反之亦然。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^4 獨立地為氫、羥基、鹵素、氰基、1-6C烷基、2-6C烯基、2-6C炔基、1-6C鹵烷基、1-6C羥烷基、1-6C烷氧基、-O-(2-6C伸烷基)-O-C(O)-(1-6C烷基)、1-6C鹵烷氧基、-C(O)OR⁹、-C(O)-(1-6C烷基)、-C(O)NR¹⁰R¹¹、3-7C環烷基、-S(O)₂NH-(3-7C環烷基)、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^4 為視情況獨立地經氰基、1-4C烷基、1-6C鹵烷基、1-6C鹵烷氧基、C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹取代一或多次之雜芳基。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

其中 R^2 、 R^3 、 $(R^4)_n$ 中之兩者在彼此鄰位定位時可與其所連接之兩個碳原子一起形成含有1或2個選自O或N之雜原子且視情況含有另一雙鍵及/或視情況經側氧基(=O)及/或1-4C烷基取代之雜環5、6或7員環。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^4 為氫。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^4 為氫或1-6C烷氧基，較佳為氫或甲氧基、乙氧基、丙氧基，更佳為氫或乙氧基。

在上述態樣之另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中n為0或1。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中n為1。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^5 為氫、-C(O)-(1-6C烷基)、-C(O)-(1-6C伸烷基)-O-(1-6C烷基)、-C(O)NH-(1-6C烷基)、視情況經 R^8 取代之4-吡啶基或視情況經 R^8 取代之4-嘧啶基。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^6 為(a)氫；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之1-6C烷氧基

(d1) OH、

(d2)-O-(1-6C烷基)

(d3) C(O)OR⁹、

(d4) C(O)NR¹⁰R¹¹、

(d5) NR¹⁰R¹¹、

(d6)-S-(1-6C烷基)、

(d7)-S(O)-(1-6C烷基)、

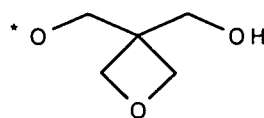
(d8)-S(O)₂-(1-6C烷基)、

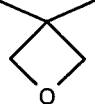
(d9) S(O)₂NR¹⁰R¹¹、

(d10)視情況經C(O)OR⁹或側氧基(=O)取代之雜環基、

(d11)視情況獨立地經氰基、1-4C烷基、1-6C鹵烷基、1-6C鹵烷氧基、C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹、(1-6C伸烷基)-O-(1-6C烷基)取代一或多次之雜芳基、

(e)視情況經CN取代之-O-雜芳基、



(f) ，其中*為連接點，

(g)視情況經羥基取代之-O-(2-6C伸烷基)-O-(1-6C烷基)。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R⁶為視情況經以下基團獨立地取代一或多次之1-6C烷氧基

(d1) OH、

(d2)-O-(1-6C烷基)、

(h) NR¹²R¹³、

(i) NHS(O)₂-(1-6C烷基)、

(j) NHS(O)₂-(1-6C鹵烷基)。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中R⁵與R⁶連同R⁵所連接之氮原子一起且連同R⁵-NH及R⁶所連接之嘧啶環碳原子一起形成可含有另一個選自O、S、N組成之群之雜原子(較佳為一個氧原子)且視情況經側氧基(=O)取代之6員環，尤其如實驗部分中所揭示之化合物。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R⁷為

(a)氫、

(b)視情況經雜芳基取代之1-4C烷基、

(c) 1-4C鹵烷基、

(d) 1-4C羧烷基、

(e) 4-吡啶基。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^7 為氫、視情況 R^8 經取代之4-吡啶基或視情況經 R^8 取代之4-嘧啶基。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^7 為氫或視情況經 R^8 取代之4-吡啶基。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^8 為氫。

本發明之又一態樣係式(I)化合物，其中 m 為0。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中 m 為0或1。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^9 為(a)氫、

(b)視情況經羧基取代之1-6C烷基。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^{12} 、 R^{13} 彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羧烷基、 $-(CO)-(1-6C$ 烷基)、 $-C(O)-(1-6C$ 伸烷基)- $O-(1-6C$ 烷基)、 CHO 、 $C(O)OR^9$ ，或連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經側氧基($=O$)取代之4至6員雜環。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^{10}/R^{11} 彼此獨立地為氫、 $-C(O)-(1-6$ 伸烷基)- $O-(6C$ 烷基)。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^{12} 、 R^{13} 連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子、視情況經側氧基($=O$)取代之4至6員雜環。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中

R^{12} 、 R^{13} 連同其所連接之氮原子一起形成視情況另外含有一個氧原子且視情況經側氧基(=O)取代之4至6員雜環。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中X為 CR^6 。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中X為N。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中Y為CH。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中Y為N。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其中X為N且Y為N。

本發明之另一態樣係式(I)化合物，其以其鹽形式存在。

應瞭解，本發明係關於前文通式(I)化合物之本發明之任何實施例或態樣中之任何子組合。

又更特定言之，本發明涵蓋本文下文之實例部分中所揭示之通式(I)化合物。

根據另一態樣，本發明涵蓋製備本發明化合物之方法，該等方法包含如本文實驗部分中所述之步驟。

本發明之另一實施例係根據如申請專利範圍部分中所揭示之請求項之化合物，其中根據如下文所揭示之較佳或更佳定義或特定揭示之例示化合物殘基及其子組合來限制該等定義。

定義

除非另外說明，否則如本文所述視情況經取代之組分可在任何可能位置彼此獨立地經取代一或多次。當任何組分存在一次以上任何變數時，每種定義係獨立的。舉例而言，當 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、X及/或Y對於任何式(I)化合物而言出現一次以上時， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、X及Y之各自定義係獨立的。

若一種組分由一個以上部分組成，例如-O-(1-6C烷基)-(3-7C環烷

基)，則可能取代基之位置可位於任何適合位置之任何該等部分處。組分開始處之連字符標記與分子剩餘部分之連接點。若環經取代，則取代基可位於環之任何適合位置，若適合亦位於環氮原子上。

術語「包含(comprising)」在用於本說明書中時包括「由……組成(consisting of)」。

若描述中提及「如上文提及(as mentioned above)」或「上文提及(mentioned above)」，則係指任何前述頁中之說明書中的任何揭示內容。

本發明含義內之「適合(suitable)」意謂可能由本領域技術人員瞭解之方法以化學方式進行。

「1-6C烷基」係具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、戊基、己基，較佳為1至4個碳原子(1-4C烷基)，更佳為1至3個碳原子(1-3C烷基)。本文提及之具有另一碳原子數之其他烷基組分應如上文所提及考慮其鏈之不同長度來定義。在組分之兩個其他部分之間含有烷基鏈作為橋接部分(通常稱作「伸烷基」部分)之彼等組分部分與關於上文包括較佳鏈長度之烷基的定義一致來定義，例如亞甲基、伸乙基、正伸丙基、異伸丙基、正伸丁基、異伸丁基、第三伸丁基。

「2-6C烯基」係具有2至6個碳原子之直鏈或分支鏈烯基。實例為丁-2-烯基、丁-3-烯基(高烯丙基)、丙-1-烯基、丙-2-烯基(烯丙基)及乙烯基(ethenyl, vinyl)。

「2-6炔基」係具有2至6個碳原子、尤其為2或3個碳原子之直鏈或分支鏈炔基(「2-6炔基」)。實例為乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、



己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-異丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。該炔基尤其為乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

本發明含義內之「鹵素」為碘、溴、氯或氟，本發明含義內之「鹵素」較佳為氯或氟。

「1-6C鹵烷基」係具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中至少一個氫經鹵素原子取代。實例為氯甲基或2-溴乙基。對於部分或完全氟化C1-C4烷基而言，考慮以下部分或完全氟化基團，例如：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、1,1,1-三氟乙基、四氟乙基及五氟乙基，其中二氟甲基、三氟甲基或1,1,1-三氟乙基較佳。認為術語1-6C鹵烷基涵蓋所有可能之部分或完全氟化1-6C烷基。

「1-6C羥烷基」係具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中至少一個氫原子經羥基取代。實例為羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1,2-二羥乙基、3-羥丙基、2-羥丙基、2,3-二羥丙基、3-羥基-2-甲基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、1-羥基-2-甲基-丙基。

「1-6C烷氧基」表示除氧原子以外含有具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基之基團。可提及之實例為己氧基、戊氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、丙氧基、異丙氧基、乙氧基及甲氧基，較佳為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基。若烷氧基可經取代，則如(d1)至(d10)所定義之彼等取代基可位於化學上適合之烷氧

基之任何碳原子處。

「1-6C鹵烷氧基」表示除氧原子以外含有具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基之基團，其中至少一個氫經鹵素原子取代。實例為-O-CFH₂、-O-CF₂H、-O-CF₃、-O-CH₂-CFH₂、-O-CH₂-CF₂H、-O-CH₂-CF₃。較佳為-O-CF₂H、-O-CF₃、-O-CH₂-CF₃。

「3-7C環烷基」代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，較佳為環丙基。

「3-7C-雜環基」或「雜環基」表示單環或多環、較佳為單環或雙環、更佳為單環之含有4至10個、較佳4至7個、更佳5至6個環原子及1、2或3個、較佳1或2個獨立地選自N、O、S、SO、SO₂組成之系列之雜原子及/或雜基團的非芳族雜環基團。雜環基可為飽和或部分不飽和的，且除非另外說明，否則可視情況經選自1-4C烷基、1-4C鹵烷基、1-4C烷氧基、羥基、氟或(=O)之取代基相同或不同地取代一或多次，其中1-4C烷基可視情況經羥基進一步取代且雙鍵鍵結之氧原子連同雜環基環任何適合位置處之碳原子一起產生羰基。尤其較佳之雜環基團為具有至多兩個選自O、N及S組成之系列之雜原子的4至7員單環飽和雜環基，更佳為5至6員雜環基團。舉例而言且較佳可提及以下基團：氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氮雜環丁烷基、3-羥基氮雜環丁烷基、3-氟氮雜環丁烷基、3,3-二氟氮雜環丁烷基、吡咯啉基、3-羥基吡咯啉基、吡咯啉基、吡啶啉基、咪啶啉基、哌啶基、3-羥基哌啶基、4-羥基哌啶基、3-氟哌啶基、3,3-二氟哌啶基、4-氟哌啶基、4,4-二氟哌啶基、哌嗪基、N-甲基-哌嗪基、N-(2-羥乙基)-哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、氮雜環庚烷基、高哌嗪基、N-甲基-高哌嗪基。

「N-雜環基」表示經由雜環之環中所含之其氮原子連接至剩餘分子的雜環基團。

術語「雜芳基」表示單環5或6員芳族雜環或稠合雙環芳族部分，其包含(不限於此)5員雜芳基：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基(1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基或1,2,3-三唑基)、噻二唑基(1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基或1,2,4-噻二唑基)及噁二唑基(1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基或1,2,4-噁二唑基)以及6員雜芳基：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及噻嗪基以及稠環系統，諸如酞基-、硫酞基-、吲哚基-、異吲哚基-、二氫吲哚基-、二氫異吲哚基-、吲唑基-、苯并噻唑基-、苯并呋喃基-、苯并咪唑基-、苯并噁嗪酮基-、喹啉基-、異喹啉基-、喹唑啉基-、喹噁啉基-、吡啶基-、酞嗪基-、1,7-或1,8-口奈啶基-、薰草基-、異薰草基-、吲哚嗪基-、異苯并呋喃基-、氮雜吲哚基-、氮雜異吲哚基-、呋喃并吡啶基-、呋喃并嘧啶基-、呋喃并吡嗪基-、呋喃并噻嗪基-，較佳之稠環系統為吲唑基。較佳之5或6員雜芳基為呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基。更佳之5或6員雜芳基為呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡咯-2-基、噻唑基、噁唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基或噻嗪-3-基。

若關於【實施方式】或【申請專利範圍】中所用之名稱存在疑慮，則如實驗部分中所揭示之結構式將具有決定性。

一般而言且除非另外提及，雜芳基或伸雜芳基包括其所有可能之異構形式，例如其位置異構體。因此，對於一些說明性非限制性實例而言，術語吡啶基或伸吡啶基包括吡啶-2-基、伸吡啶-2-基、吡啶-3-基、伸吡啶-3-基、吡啶-4-基及伸吡啶-4-基；或術語噻吩基或伸噻吩基包括噻吩-2-基、伸噻吩-2-基、噻吩-3-基及伸噻吩-3-基。

除非另外說明，否則本文提及之雜芳基、伸雜芳基或雜環基可

在任何可能位置，例如在任何可取代之環碳或環氮原子處由其指定取代基或母分子基團取代。類似應瞭解，若在化學上適合，則任何雜芳基或雜環基均可能經由任何適合原子連接至分子之剩餘部分。除非另外說明，假定本文所提及之具有不飽和價數之雜芳基或伸雜芳基環之任何雜原子具有氫原子以使價數飽和。除非另外說明，否則含有可季銨化胺基型或亞胺基型環氮原子(-N=)之環較佳可不在該等胺基型或亞胺基型環氮原子上由所提及之取代基或母分子基團季銨化。

NR¹²R¹³基團例如包括NH₂、N(H)CH₃、N(CH₃)₂、N(H)CH₂CH₃及N(CH₃)CH₂CH₃。在-NR¹²R¹³之情形下，當R¹²與R¹³連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子的4至6員雜環時，術語「雜環」如上文中定義。尤其較佳為嗎啉基。

C(O)NR¹⁰R¹¹基團例如包括C(O)NH₂、C(O)N(H)CH₃、C(O)N(CH₃)₂、C(O)N(H)CH₂CH₃、C(O)N(CH₃)CH₂CH₃或C(O)N(CH₂CH₃)₂。若R¹⁰或R¹¹非氫，則其可經羥基取代。

在-NR¹²R¹³之情形下，當R¹²與R¹³連同其所連接之氮原子一起形成4至6員雜環時，術語「雜環」如上文中定義且可與關於C(O)NR¹⁰R¹¹類似使用。

C(O)OR⁹基團例如包括C(O)OH、C(O)OCH₃、C(O)OC₂H₅、C(O)C₃H₇、C(O)CH(CH₃)₂、C(O)OC₄H₉、C(O)OC₅H₁₁、C(O)OC₆H₁₃；對於C(O)O(1-6C烷基)而言，烷基部分可為直鏈或分支鏈且可經取代。

在本發明化合物之特性之上下文中，術語「藥物動力學概況」意謂如在適合實驗中量測之一種單一參數或其組合，包括滲透性、生物可用性、暴露及藥效學參數，諸如藥理作用之持續時間或幅度。具有改良之藥物動力學概況之化合物例如可使用較低劑量來達成相同作用、可達成較長持續作用時間或可達成兩種作用之組合。

本發明化合物之鹽包括所有無機與有機酸加成鹽及與鹼形成之鹽，尤其所有醫藥學上可接受之無機與有機酸加成鹽及與鹼形成之鹽，特定而言為藥學上常用之所有醫藥學上可接受之無機與有機酸加成鹽及與鹼形成之鹽。

本發明之一態樣係本發明化合物之鹽，包括所有無機與有機酸加成鹽，尤其所有醫藥學上可接受之無機與有機酸加成鹽，特定而言為藥學上常用之所有醫藥學上可接受之無機與有機酸加成鹽。本發明之另一態樣係與二羧酸及三羧酸形成之鹽。

酸加成鹽之實例包括(但不限於)鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、胺磺酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、檸檬酸鹽、D-葡萄糖酸鹽、苯甲酸鹽、2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽、丁酸鹽、水楊酸鹽、磺基水楊酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丙酮酸鹽、乙醯乙酸鹽、酒石酸鹽、硬脂酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、苯磺酸鹽、萘二磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

與鹼形成之鹽之實例包括(但不限於)視情況衍生自 NH_3 或具有1至16個C原子之有機胺(諸如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙基胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己基胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、乙二胺、N-甲基哌啶)之鋰、鈉、鉀、鈣、鋁、鎂、鈦、葡甲胺、銨鹽以及胍鹽。

鹽包括非水溶性及特定言之水溶性鹽。

在本文中，特定而言在實驗部分中，對於合成中間物及本發明之實例而言，當以與相應鹼或酸之鹽形式提及化合物時，在大多數情形下未知如由各自製備及/或純化方法獲得之該鹽形式之確切化學計

量組成。

除非另外規定，否則化學名稱或結構式之字尾(諸如「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「 $\times\text{HCl}$ 」、「 $\times\text{CF}_3\text{COOH}$ 」、「 $\times\text{Na}^+$ 」)應理解為非化學計量規格，而僅為鹽形式。

此類似地適用於其中藉由所述製備及/或純化方法以溶劑合物(諸如具有未知化學計量組成(若定義)之水合物)形式獲得合成中間物或實例化合物或其鹽之情形。

根據熟習此項技術者，本發明之式(I)化合物以及其鹽例如在以結晶形式分離時可含有不同量之溶劑。因此，本發明之範疇內包括本發明之式(I)化合物之所有溶劑合物且特定而言其所有水合物以及本發明之式(I)化合物之鹽的所有溶劑合物且特定而言其所有水合物。

本發明中之術語「組合」如熟習此項技術者已知來使用且可以固定組合、非固定組合或分裝部分之套組之形式存在。

本發明中之「固定組合」如熟習此項技術者已知來使用且定義為其中該第一活性成分與該第二活性成分一起存在於一種單位劑量或單一實體中之組合。「固定組合」之一種實例係其中該第一活性成分與該第二活性成分以混雜物形式存在以用於同時投藥(諸如以調配物形式存在)之醫藥組合物。「固定組合」之另一種實例係其中該第一活性成分與該第二活性成分存在於一個單位中但未經混雜之醫藥組合。

本發明中之非固定組合或「分裝部分之套組」如熟習此項技術者已知來使用且定義為其中該第一活性成分與該第二活性成分存在於一個以上單位中之組合。非固定組合或分裝部分之套組之一種實例係其中該第一活性成分與該第二活性成分獨立存在之組合。非固定組合或分裝部分之套組之組分可單獨、相繼、同時、並行或時序交錯來投與。本發明之式(I)化合物與如下文定義之抗癌劑之任何該種組合係本發明之實施例。

術語「(化療) 抗癌劑」包括(但不限於)

131I-chTNT、阿巴瑞克(barelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、胺基格魯米特(aminoglutethimide)、氨柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、阿格拉濱(arglabin)、三氧化二砷、天冬醯胺酸酶、阿紫胞苷(azacitidine)、巴利昔單抗(basiliximab)、BAY 80-6946、BAY 1000394、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝代單抗(bevacizumab)、蓓薩羅丁(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡妥索單抗(catumaxomab)、塞來昔布(celecoxib)、西莫白介素(celmoleukin)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯地孕酮(chlormadinone)、雙氯乙基甲胺(chlormethine)、順鉑(cisplatin)、克拉曲濱(cladribine)、氯膦酸、克羅拉濱(clofarabine)、考潘麗斯(copanlisib)、克立他酶(crisantaspase)、環磷醯胺、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素(denileukin diftitox)、迪諾塞麥(denosumab)、地洛瑞林(deslorelin)、二溴螺氯鉍(dibrospidium chloride)、多烯紫杉醇(docetaxel)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、小紅莓(doxorubicin)、小紅莓+雌酮、艾庫組單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利

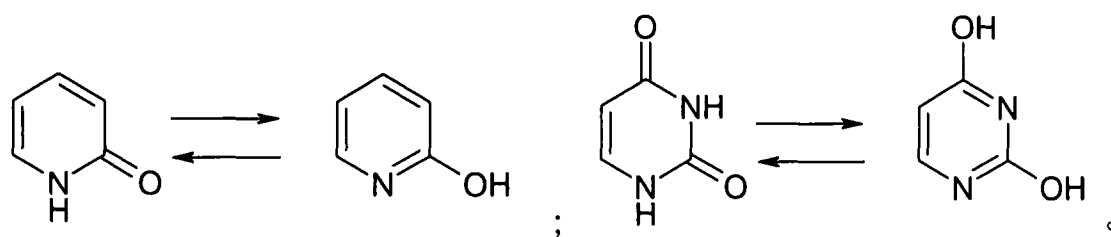
醋鉍(elliptinium acetate)、艾曲波帕(eltrombopag)、內皮抑制素、依諾他濱(enocitabine)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇、阿法依泊汀(epoetin alfa)、倍他依泊汀(epoetin beta)、依鉑(eptaplatin)、艾瑞布林(eribulin)、厄洛替尼(erlotinib)、雌二醇、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、氟達拉賓(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟他胺(flutamide)、福美司坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、硝酸鎂、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林(goserelin)、組織胺二鹽酸鹽、組胺瑞林(histreltin)、羥基碳醯胺、I-125晶種、伊班膦酸、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、依達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、易普利單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、蘭樂肽(lanreotide)、拉帕替尼(lapatinib)、來那度胺(lenalidomide)、來格司亭(lenograstim)、香菇多糖(lentinan)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuporelin)、左旋咪唑(levamisole)、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法侖(melphalan)、美雄酮(mepitiostane)、巯基嘌呤、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、胺基乙醯丙酸甲酯、甲基羥固酮、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriaplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、丙脒脲(mitoguanzone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奈達帕汀(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、尼洛替尼



(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、硝基可潤(nitracrine)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧美拉唑(omeprazole)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、p53基因療法、太平洋紫杉醇、帕利夫明(palifermin)、鉍-103晶種、帕米麟酸(pamidronic acid)、帕尼單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、培加帕酶(pegaspargase)、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干擾素 α -2b、培美曲塞(pemetrexed)、潘他唑新(pentazocine)、噴司他汀(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、培磷醯胺(perfosfamide)、畢西巴尼(picibanil)、吡柔比星(pirarubicin)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚氨葡糖(poliglusam)、聚雌二醇磷酸鹽、多醣-K、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、喹高利特(quinagolide)、氯化鐳-223、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲噻(raltitrexed)、雷莫司汀(ranimustine)、雷佐生(razoxane)、雷法替尼(refametinib)、瑞格非尼(regorafenib)、利塞麟酸(risedronic acid)、利妥昔單抗(rituximab)、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、沙格司亭(sargramostim)、思普樂塞-T(sipuleucel-T)、西佐糖(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘氨酸雙唑鈉(sodium glycididazole)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他索爾明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、替加氟(tegafur)、替加氟+吉美拉西(gimeracil)+奧替拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替西羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、鞣固酮、替曲麟(tetrofosmin)、沙利度胺(thalidomide)、塞替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、托

珠單抗(tocilizumab)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替定(trabectedin)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、蘇消安(treosulfan)、維甲酸(tretinoin)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲磷胺(trofosfamide)、色胺酸(tryptophan)、烏苯美司(ubenimex)、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、威羅菲尼(vemurafenib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏立諾他(vorinostat)、伏氯唑(vorozole)、釔-90玻璃微球、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、佐柔比星(zorubicin)。

本發明之化合物可以互變異構形式存在。舉例而言，含有吡啶部分作為雜芳基之本發明之任何化合物例如可以1H互變異構體或2H互變異構體或甚至任意量之兩種互變異構體之混合物形式存在，或三唑部分例如可以1H互變異構體、2H互變異構體或4H互變異構體或甚至任意量之該等1H、2H及4H互變異構體之混合物形式存在。該等化合物之其他實例為可以互變異構形式存在之羥基吡啶及羥基嘧啶：



本發明之另一實施例係單一互變異構形式或該等互變異構體以任意比率之任意混合物形式的本發明化合物之所有可能互變異構體。

視其結構而定，本發明之化合物可以不同立體異構形式存在。該等形式包括組態異構體或視情況之構形異構體(對映異構體及/或非對映異構體，包括滯轉異構體之彼等對映異構體及/或非對映異構

體)。因此，本發明包括對映異構體、非對映異構體以及其混合物。可使用此項技術中已知之方法，較佳為層析方法，尤其使用非對掌性或對掌性相之高壓液相層析(HPLC)自對映異構體及/或非對映異構體之彼等混合物分離純的立體異構形式。本發明另外包括上文提及之立體異構體之所有混合物，而無比率無關，包括外消旋體。

此外，本發明包括本發明化合物之所有可能結晶形式或多晶型物，其係單一多晶型物形式或任意比率之一種以上多晶型物混合物之形式。

此外，本發明涵蓋在生物系統中轉化為式(I)化合物或其鹽之式(I)化合物及其鹽的衍生物(生物前驅體或前藥)。該等生物系統例如哺乳動物有機體，特定言之為人類受檢者。生物前驅體例如經代謝過程轉化為式(I)化合物或其鹽。

本發明亦包括本發明化合物之所有適合之同位素變化形式。本發明化合物之同位素變化形式定義為其中至少一個原子經具有相同原子數但原子質量與自然界中通常或主要發現之原子質量不同之原子置換的化合物。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘之同位素，諸如分別為 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 及 ^{131}I 。本發明化合物之某些同位素變化形式(例如，其中併有一或多個放射性同位素(諸如 ^3H 或 ^{14}C)之彼等)適用於藥物及/或受質組織分佈研究。氘化及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素對於其製備便利性及可偵測性而言尤其較佳。此外，經諸如氘之同位素取代可提供由較大代謝穩定性引起之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減小，且因此在某些情況下可較佳。本發明化合物之同位素變化形式通常可由熟習此項技術者已知之習知程序，諸如藉由說明性方法或藉由下文實例中所述之製備使用適合試劑之適

當同位素變化形式來製備。

現已發現且此構成本發明之基礎，本發明之該等化合物具有令人驚訝且有利之特性。

特定而言，已令人驚訝地發現本發明之該等化合物有效抑制Bub1激酶且因此可用於治療或預防不受控細胞生長、增殖及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應之疾病或伴隨有不受控細胞生長、增殖及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應之疾病，特定言之為其中不受控細胞生長、增殖及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應由Bub1激酶介導之疾病，諸如血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移，例如白血病及骨髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸部腫瘤(包括腦腫瘤及腦轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞及小細胞肺部腫瘤、胃腸腫瘤、內分泌腫瘤、乳房及其他婦科腫瘤)、泌尿科腫瘤(包括腎、膀胱及前列腺腫瘤)、皮膚腫瘤及肉瘤及/或其轉移。

用於合成如下文所述請求項1至6之化合物的中間物以及其用於合成請求項1至6之化合物的用途係本發明之另一態樣。較佳中間物係如下文揭示之中間物實例。

通用程序

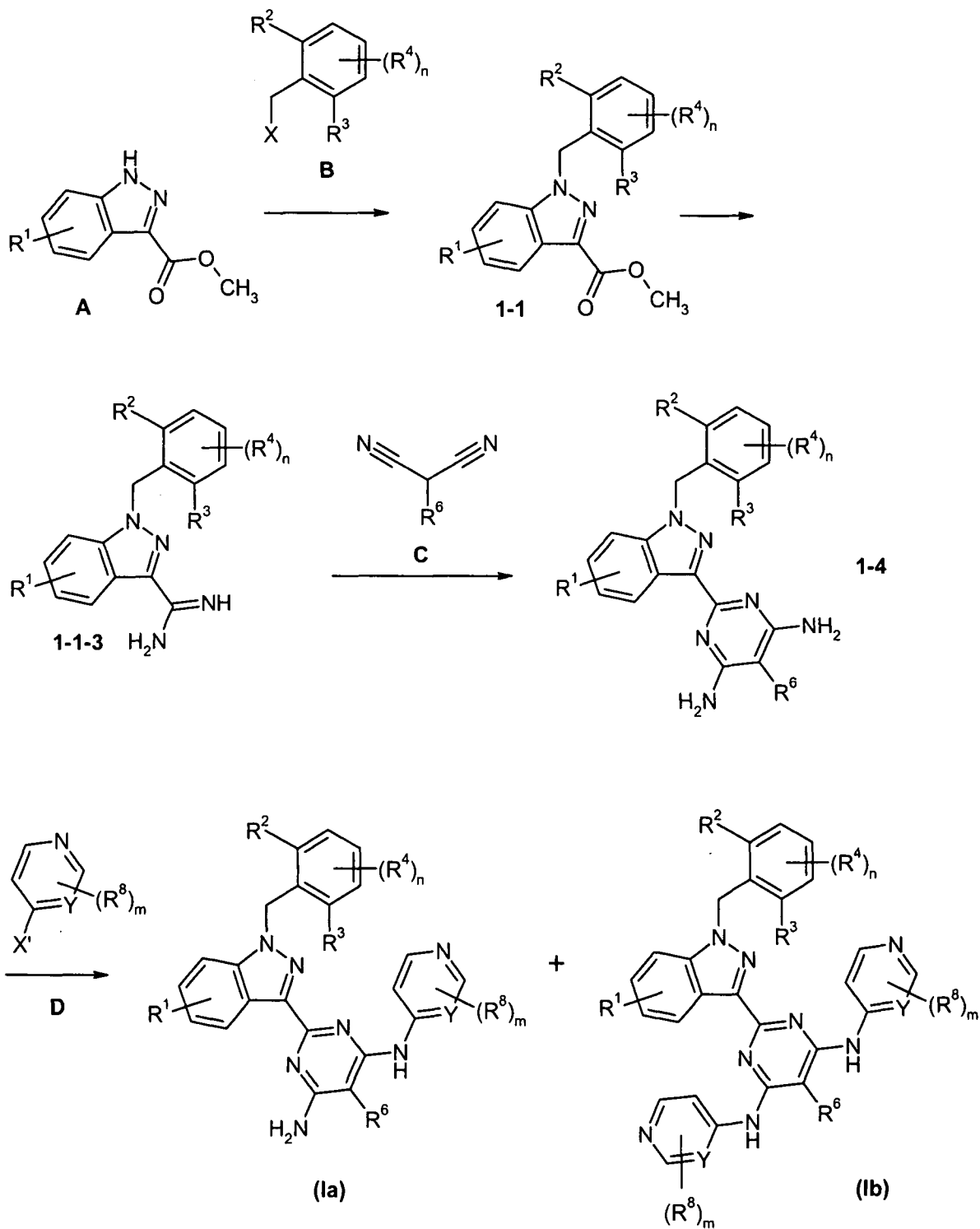
可根據以下流程1至9來製備本發明之化合物。

下文所述之流程及程序說明本發明之通式(I)化合物的合成途徑且不欲限制。熟習此項技術者顯而易見如流程中所例示之轉型次序可以各種方式改變。因此，流程中所例示之轉型次序不欲限制。另外，可在所例示之轉型之前及/或之後達成任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 或 R^8 之相互轉化。該等改質可為諸如引入保護基、保護基裂解、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉型包括引入使得取代基可進一步相互轉化之官能

基的彼等轉型。適當保護基及其引入與裂解為熟習此項技術者所熟知 (參見例如 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts, 在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版中, Wiley 1999)。後續段落中描述特定實例。

流程1中描述一種製備通式(I)化合物之途徑。在此途徑不可行之情形下, 可適用流程2至9。

流程1



流程1 製備通式(Ia)及(Ib)化合物之途徑，其係通式(I)之化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 m 及 n 具有前文關於通式(I)給定之含義。另外，可在所例示之轉型之前及/或之後達成任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 或 R^8 之相互轉化。該等改質可為諸如引入保護基、保護基裂解、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉型包括引入使得取代基可進一步相互轉化之官能基的彼等轉型。適當保護基及其引入與裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts，在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版中，Wiley 1999)。後續段落中描述特定實例。

如熟習此項技術者可理解，化合物A、B、C及D係市售的或可根據由公有領域可得之程序來製備。後續段落中描述特定實例。X表示離去基，諸如Cl、Br或I，或X代表芳基磺酸酯(諸如對甲苯磺酸酯)，或代表烷基磺酸酯(諸如甲烷磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯)。X'表示F、Cl、Br、I或酮酸。

經適合取代之1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯(A)可與通式(B)之經適合取代之苯甲基鹵化物或苯甲基磺酸酯(諸如苯甲基溴化物)在適合溶劑系統(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在適合之鹼(諸如碳酸銨)存在下、在-78°C至室溫之溫度下反應(較佳在室溫下進行反應)以產生通式(1-1)之中間物。

通式(1-1)之中間物可藉由在適合路易斯酸(諸如三甲基鋁)存在下，在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下(較佳在80°C下進行反應)與適合之銨來源(諸如氯化銨)反應而轉化為通式(1-1-3)之中間物。

通式(1-1-3)之中間物與通式(C)之經適合取代之丙二腈(諸如甲氧基丙二腈)在適合之鹼(諸如三乙胺)存在下、在適合溶劑(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)系統中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下反應(較

佳在100℃下進行反應)以產生通式(1-4)之中間物。

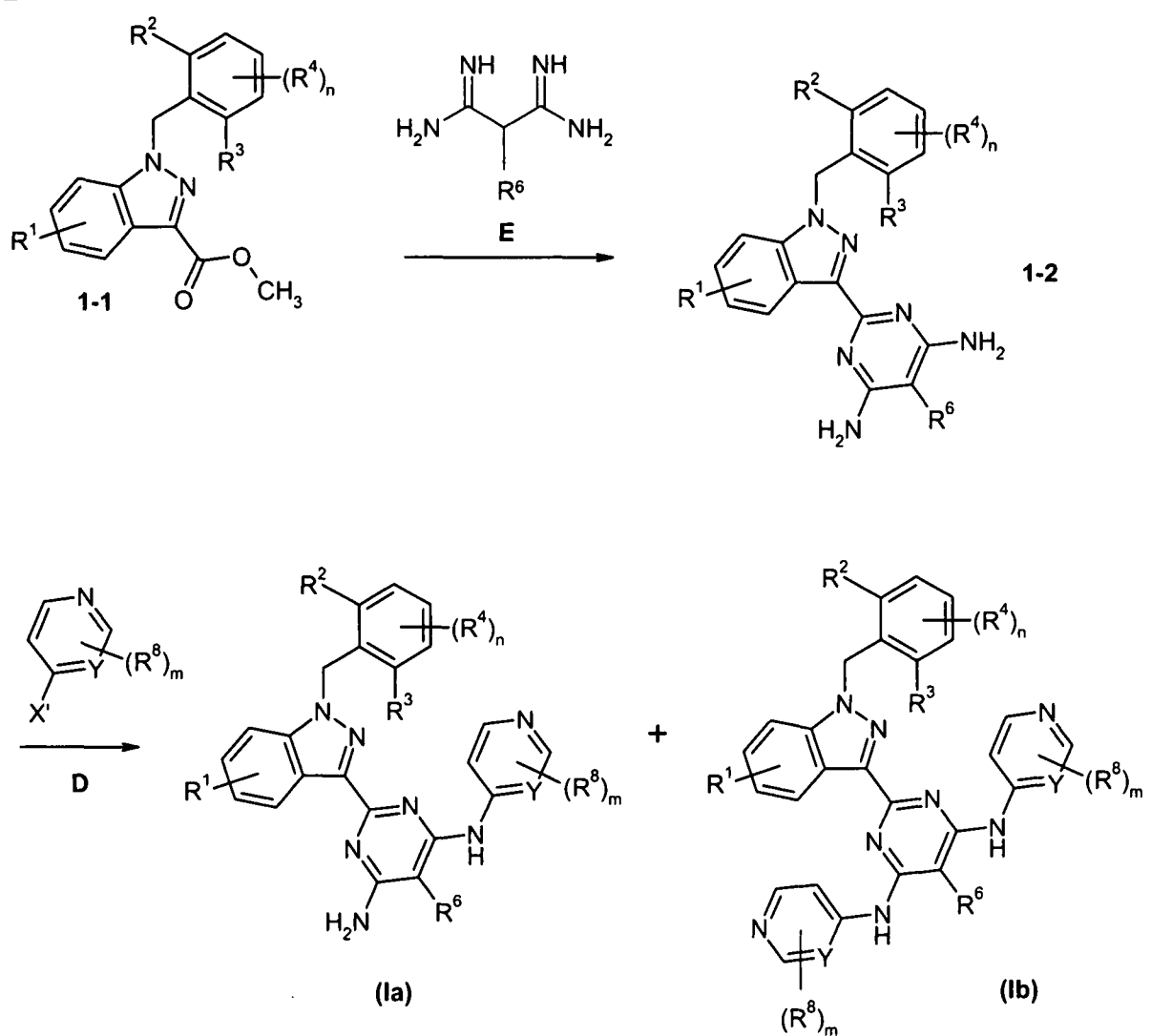
通式(1-4)之中間物可與通式(D)之適合4-鹵基吡啶或6-鹵基嘧啶(諸如4-溴吡啶或6-氯嘧啶)在適合之鹼(諸如碳酸鉀)、適合之鈀催化劑(諸如(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈀)、適合之配位體(諸如可添加1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基磷烷))存在下反應。在適合溶劑系統(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下進行反應(較佳在100℃下進行反應)以產生通式(Ia)及(Ib)之化合物。或者,可使用以下鈀催化劑:

烯丙基氯化鈀二聚體、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0),視情況添加以下配位體:

外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、外消旋-BINAP、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、雙(2-二苯基膦基苯基)醚、四氟硼酸二第三丁基甲基磷、2-(二第三丁基膦基)聯苯、四氟硼酸三第三丁基磷、三-2-呋喃基磷、參(2,4-二-第三丁基苯基)亞磷酸酯、三-鄰甲苯基磷或有利地為(9,9-二甲基-9*H*-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)。

通式(I)化合物亦可根據流程2中所述之程序來合成。

流程2



流程2 製備通式(Ia)及(Ib)化合物之替代途徑，其係通式(I)之化合物，其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁸、m及n具有前文關於通式(I)給定之含義。R¹、R²、R³、R⁴、R⁶或R⁸可在所例示之轉型之前及/或之後達成。該等改質可為諸如引入保護基、保護基裂解、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉型包括引入使得取代基可進一步相互轉化之官能基的彼等轉型。適當保護基及其引入與裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如，T.W. Greene及P.G.M. Wuts，在Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版中，Wiley 1999)。後續段落中描述其他特定實例。

如熟習此項技術者可理解，化合物D及E係市售的或可根據由公

有領域可得之程序來製備。後續段落中描述特定實例。X'表示F、Cl、Br、I或硼酸。

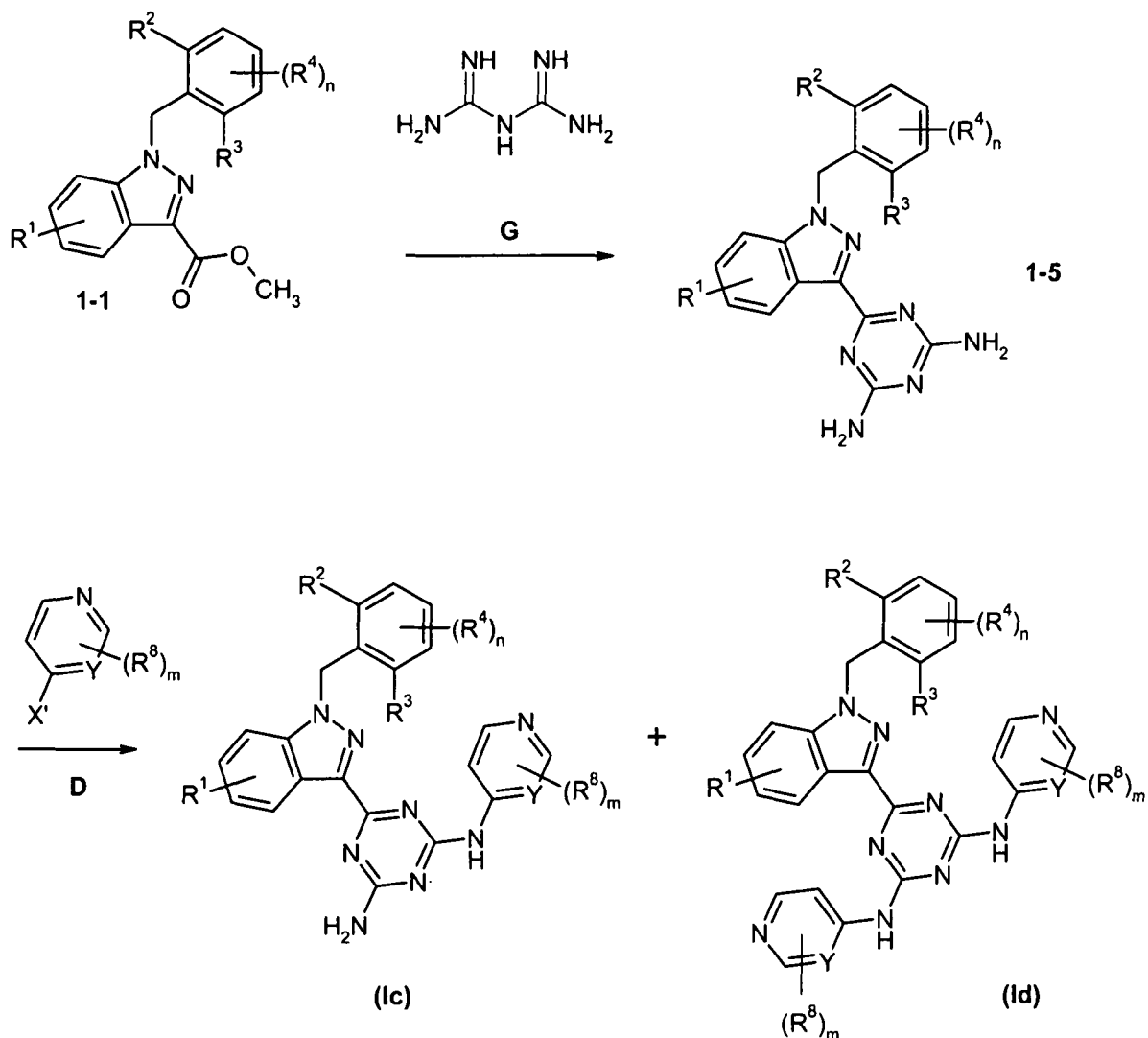
經適合取代之中間物1-1可與通式(E)之經適合取代之丙二脒在適合溶劑系統(諸如甲醇)中、在適合之鹼(諸如甲醇鈉)存在下、在室溫至150℃範圍內之溫度下反應(較佳在沸騰甲醇中進行反應)以產生通式(1-2)之中間物。

通式(1-2)之中間物可與通式(D)之適合4-鹵基吡啶或6-鹵基嘧啶(諸如4-溴吡啶或6-氯嘧啶)在適合之鹼(諸如碳酸鉀)、適合之鈀催化劑(諸如(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈀)、適合之配位體(諸如可添加1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基磷烷))存在下反應。在適合溶劑系統(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下進行反應(較佳在100℃下進行反應)以產生通式(Ia)及(Ib)之化合物。或者,可使用以下鈀催化劑:

烯丙基氯化鈀二聚體、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0),視情況添加以下配位體:

外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、外消旋-BINAP、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、雙(2-二苯基膦基苯基)醚、四氟硼酸二第三丁基甲基膦、2-(二第三丁基膦基)聯苯、四氟硼酸三第三丁基膦、三-2-呋喃基膦、參(2,4-二-第三丁基苯基)亞磷酸酯、三-鄰甲苯基膦或有利地為(9,9-二甲基-9*H*-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)。

流程3



流程3 製備通式(Ic)及(Id)之化合物之途徑，其係通式(I)之化合物，其中X表示氮原子，且其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁸、m及n具有前文關於通式(I)給定之含義。R¹、R²、R³、R⁴或R⁸可在所例示之轉型之前及/或之後達成。該等改質可為諸如引入保護基、保護基裂解、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉型包括引入使得取代基可進一步相互轉化之官能基的彼等轉型。適當保護基及其引入與裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如，T.W. Greene及P.G.M. Wuts，在Protective Groups in Organic Synthesis，第3版中，Wiley 1999)。後續段落中描述其他特定實例。

如熟習此項技術者可理解，化合物D係市售的或可根據由公有領

域可得之程序來製備。後續段落中描述特定實例。X'表示F、Cl、Br、I或硼酸。

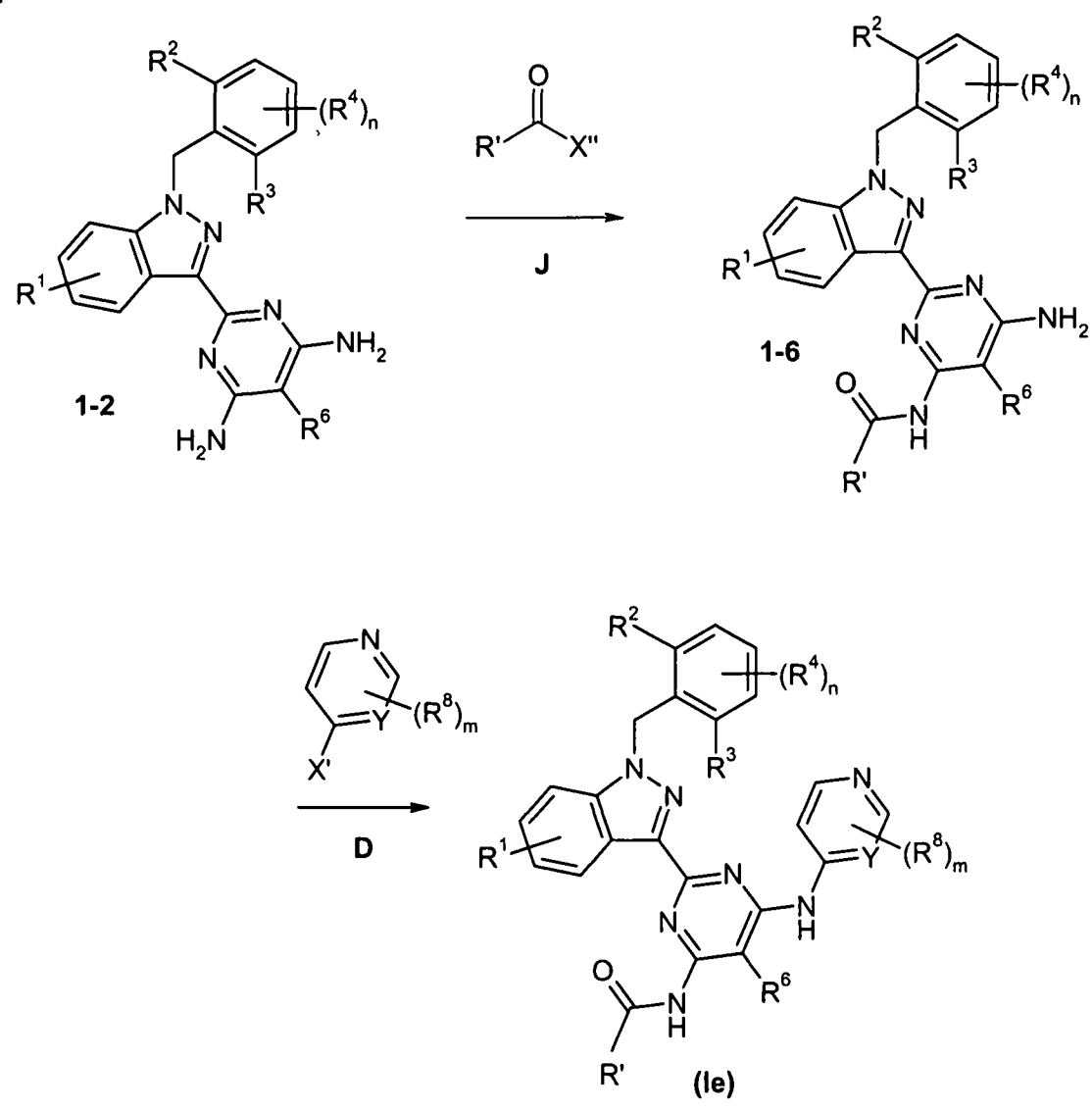
經適合取代之中間物1-1可與醯亞胺基二碳化醯亞胺二醯胺(G)在適合溶劑系統(諸如甲醇)中、在適合之鹼(諸如甲醇鈉)存在下、在室溫至150℃範圍內之溫度下反應(較佳在沸騰甲醇中進行反應)以產生通式(1-5)之中間物。

通式(1-5)之中間物可與通式(D)之適合4-鹵基吡啶或6-鹵基嘧啶(諸如4-溴吡啶或6-氯嘧啶)在適合之鹼(諸如碳酸鉀)、適合之鈀催化劑(諸如(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈀)、適合之配位體(諸如可添加1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基磷烷))存在下反應。在適合溶劑系統(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下進行反應(較佳在100℃下進行反應)以產生通式(Ic)及(Id)之化合物。或者,可使用以下鈀催化劑:

烯丙基氯化鈀二聚體、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、肆(三苯基磷)鈀(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0),視情況添加以下配位體:

外消旋-2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘、外消旋-BINAP、1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵、雙(2-二苯基磷基苯基)醚、四氟硼酸二第三丁基甲基磷、2-(二第三丁基磷基)聯苯、四氟硼酸三第三丁基磷、三-2-呋喃基磷、參(2,4-二-第三丁基苯基)亞磷酸酯、三-鄰甲苯基磷或有利地為(9,9-二甲基-9*H*-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯基磷)。

流程4



流程4 製備通式(Ie)化合物之途徑，其係通式(I)之化合物，其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁸、m及n具有前文關於通式(I)給定之含義，且R⁵表示R'-CO-NH，其中R'代表視情況經氧原子中斷之1-6C烷基、1-6C環烷基取代基。另外，任意取代基R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁸或R'之相互轉化可在所例示之轉型之前及/或之後達成。該等改質可為諸如引入保護基、保護基裂解、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉型包括引入使得取代基可進一步相互轉化之官能基的彼等轉型。適當保護基及其引入與裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts，在 Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版中，Wiley 1999)。後續

段落中描述特定實例。

如熟習此項技術者可理解，化合物J及D係市售的或可根據由公有領域可得之程序來製備。後續段落中描述特定實例。X'表示離去基，諸如Cl。X'表示F、Cl、Br、I或硼酸。

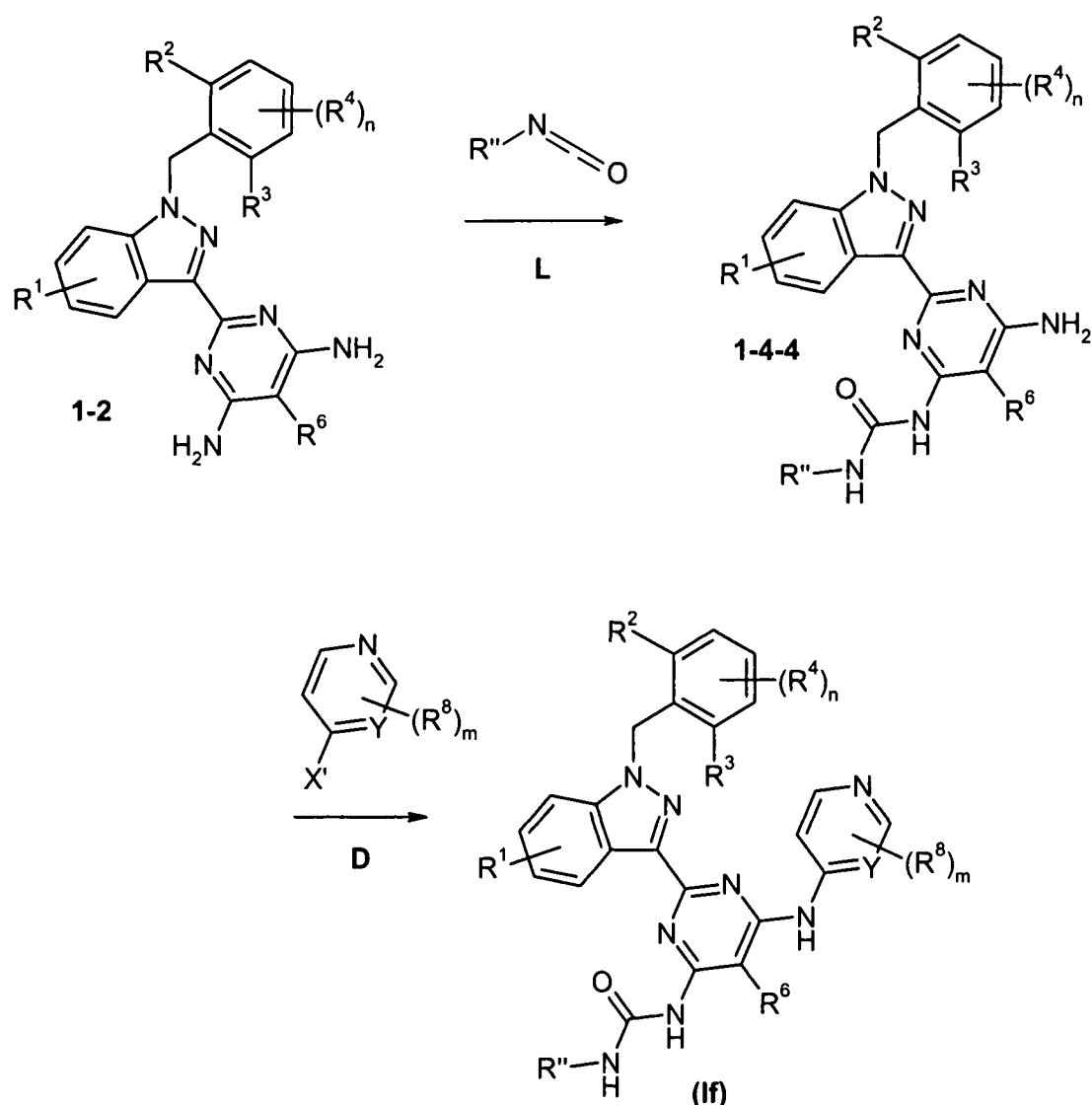
通式(1-2)之中間物可藉由與適合之碳醯氯或碳酸酐(J)(諸如甲氧基乙醯氯或乙酸酐)在適合之鹼(諸如三乙胺)存在下、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下反應而轉化為通式(1-6)之中間物，較佳在室溫至100℃之間在DMF中進行反應。

通式(1-6)之中間物可與通式(D)之適合4-鹵基吡啶或6-鹵基嘧啶(諸如4-溴吡啶或6-氯嘧啶)在適合之鹼(諸如碳酸鉀)、適合之鈀催化劑(諸如(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈀)、適合之配位體(諸如可添加1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基磷烷))存在下反應。在適合溶劑系統(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下進行反應(較佳在100℃下進行反應)以產生通式(Ie)化合物。或者，可使用以下鈀催化劑：

烯丙基氯化鈀二聚體、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)，視情況添加以下配位體：

外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、外消旋-BINAP、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、雙(2-二苯基膦基苯基)醚、四氟硼酸二第三丁基甲基膦、2-(二第三丁基膦基)聯苯、四氟硼酸三第三丁基膦、三-2-呋喃基膦、參(2,4-二-第三丁基苯基)亞磷酸酯、三-鄰甲苯基膦或有利地為(9,9-二甲基-9*H*-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)。

流程5



流程5 製備通式(If)化合物之途徑，其係通式(I)之化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 m 及 n 具有前文關於通式(I)給定之含義，且 R^5 表示 $R''-NH-CO-NH$ ，其中 R'' 代表視情況經氧原子中斷之1-6C 烷基、1-6C環烷基取代基。另外，任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 或 R'' 之相互轉化可在所例示之轉型之前及/或之後達成。該等改質可為諸如引入保護基、保護基裂解、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉型包括引入使得取代基可進一步相互轉化之官能基的彼等轉型。適當保護基及其引入與裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts，在 Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版中，Wiley

1999)。後續段落中描述特定實例。

如熟習此項技術者可理解，化合物L及D係市售的或可根據由公有領域可得之程序來製備。後續段落中描述特定實例。X'表示F、Cl、Br、I或酮酸。

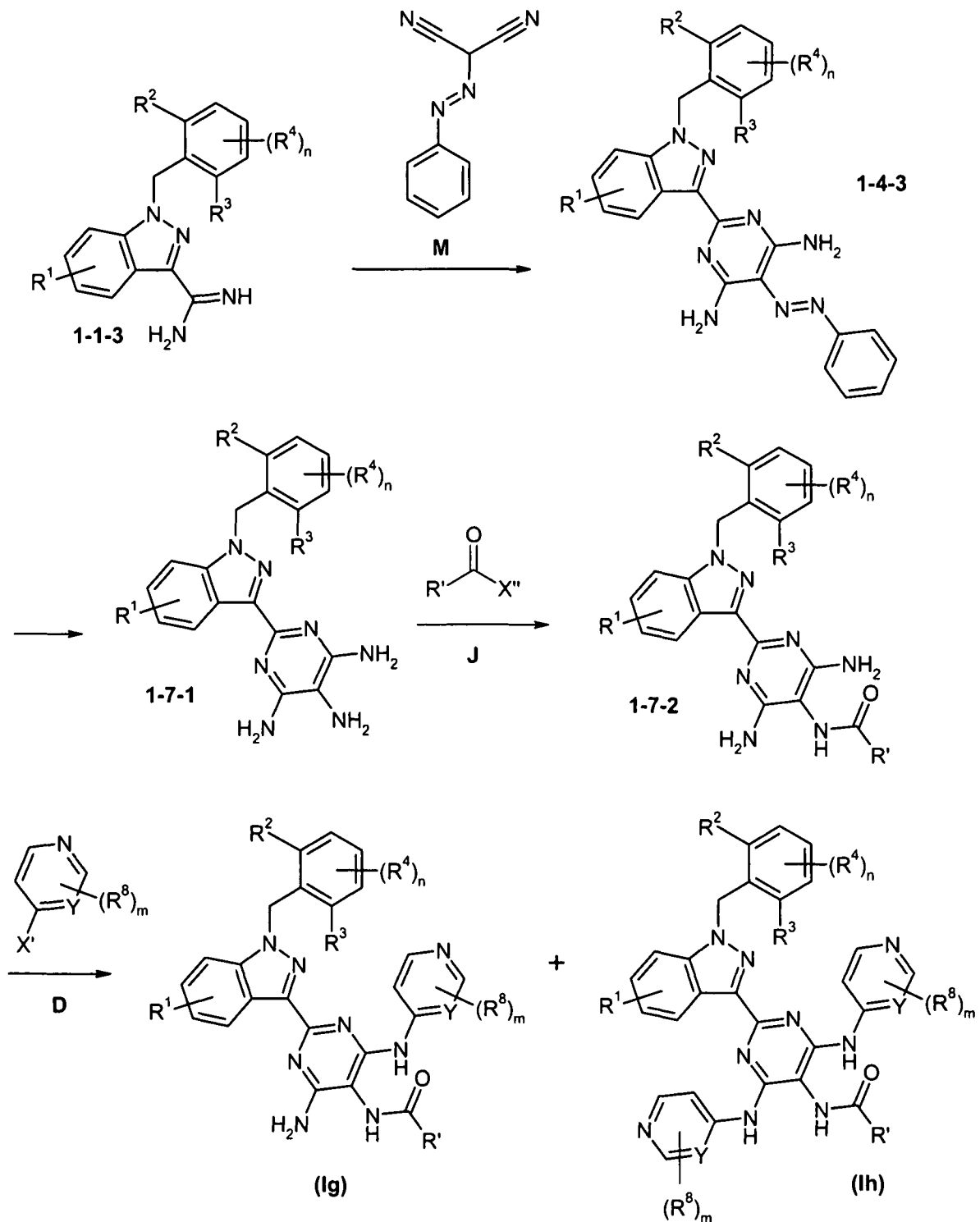
通式(1-2)之中間物可藉由與適合之經取代之異氰酸酯(諸如異氰酸乙酯)在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下反應而轉化為通式(1-4-4)之中間物，較佳為在室溫至50℃之間在DMF中進行反應。

通式(1-4-4)之中間物可與通式(D)之適合4-鹵基吡啶或6-鹵基嘧啶(諸如4-溴吡啶或6-氯嘧啶)、在適合之鹼(諸如碳酸鉀)、適合之鈀催化劑(諸如(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈀)、適合之配位體(諸如可添加1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基磷烷))存在下反應。在適合溶劑系統(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下進行反應(較佳在100℃下進行反應)以產生通式(If)化合物。或者，可使用以下鈀催化劑：

烯丙基氯化鈀二聚體、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)，視情況添加以下配位體：

外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、外消旋-BINAP、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、雙(2-二苯基膦基苯基)醚、四氟硼酸二第三丁基甲基膦、2-(二第三丁基膦基)聯苯、四氟硼酸三第三丁基膦、三-2-呋喃基膦、參(2,4-二-第三丁基苯基)亞磷酸酯、三-鄰甲苯基膦或有利地為(9,9-二甲基-9*H*-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)。

流程6



流程6 製備通式(Ig)及(Ih)之化合物之途徑，其係通式(I)之化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 m 及 n 具有前文關於通式(I)給定之含義，且 R^6 表示 $NH-CO-R'$ ，其中 R' 代表視情況經氧原子中斷之1-6C烷基、1-6C環烷基取代基。另外，任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 或 R' 之相互轉化可在所例示之轉型之前及/或之後達成。該等改質可為諸

如引入保護基、保護基裂解、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉型包括引入使得取代基可進一步相互轉化之官能基的彼等轉型。適當保護基及其引入與裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts, 在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版中, Wiley 1999)。後續段落中描述特定實例。

如熟習此項技術者可理解, 化合物 D、J 及 M 係市售的或可根據由公有領域可得之程序來製備。後續段落中描述特定實例。X' 表示離去基, 諸如 Cl。X' 表示 F、Cl、Br、I 或酮基。

經適合取代之中間物(1-1-3)可與所示丙二腈(M)在適合之鹼(諸如三乙胺)存在下、在適合溶劑系統(諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下反應(較佳在 100°C 下進行反應)以產生通式(1-4-3)之中間物。

將中間物(1-4-3)在適合之溶劑系統(諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺)中、在適合之催化劑(諸如鈀/木炭)存在下、在室溫至 100°C 範圍內之溫度下氫化(較佳在室溫下進行反應)以產生通式(1-7-1)之中間物。

通式(1-7-1)之中間物可藉由與適合之碳醯氯或碳酸酐(J)(諸如甲氧基乙醯氯或乙酸酐)在適合之鹼(諸如三乙胺)存在下在 -10°C 至 100°C 範圍內之溫度下反應而轉化為通式(1-7-2)之中間物。較佳在 0°C 至室溫之間在 DMF 中進行反應。

通式(1-7-2)之中間物可與通式(D)之適合 4-鹵基吡啶或 6-鹵基嘧啶(諸如 4-溴吡啶或 6-氯嘧啶)在適合之鹼(諸如碳酸鉀)、適合之鈀催化劑(諸如(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈀)、適合之配位體(諸如可添加 1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基磷烷))存在下反應。在適合溶劑系統(諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下進行反應(較佳在 100°C 下進行反應)以產生通式(Ig)及(Ih)之化合

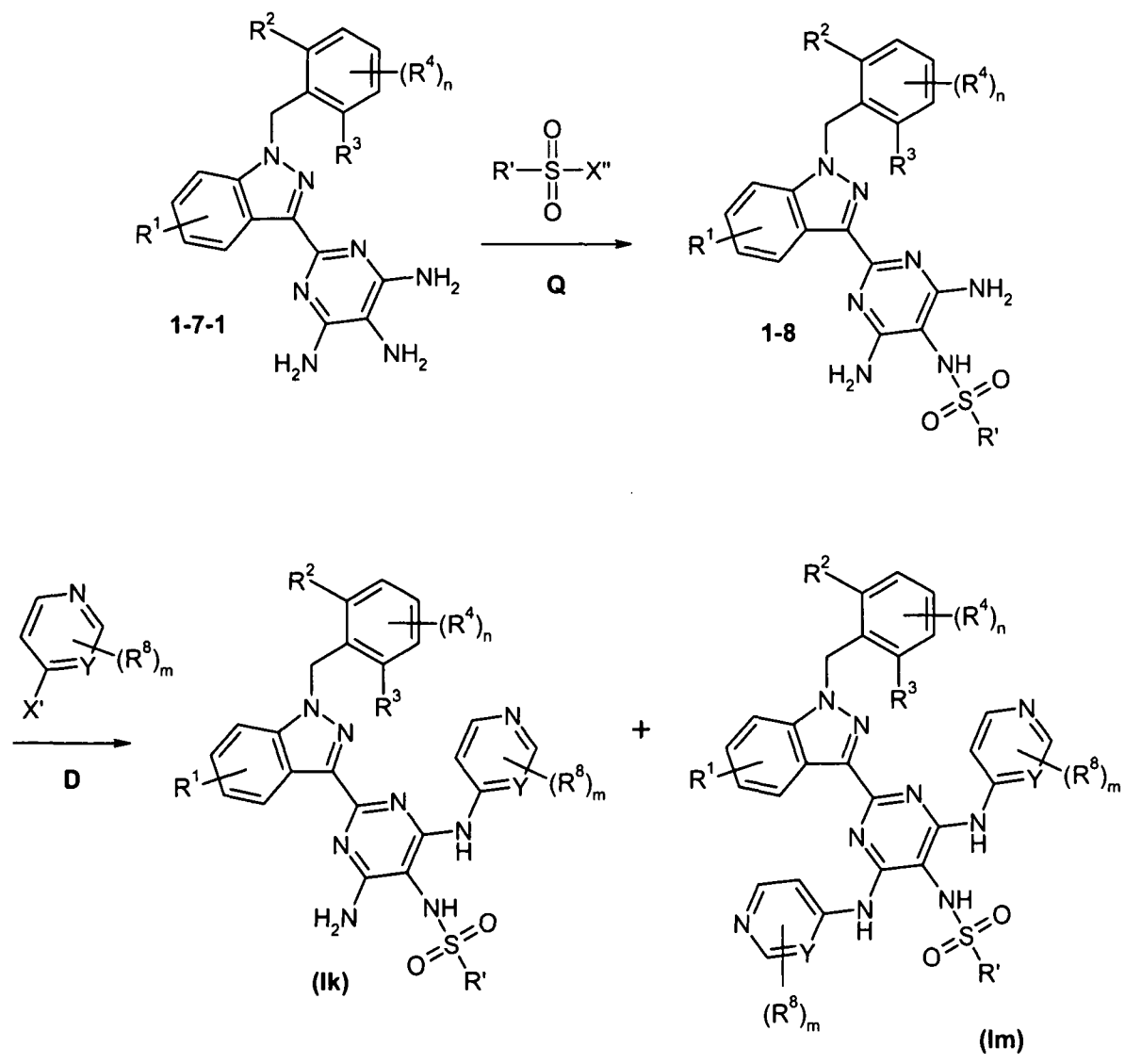
物。或者，可使用以下鈀催化劑：

烯丙基氯化鈀二聚體、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)，視情況添加以下配位體：

外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、外消旋-BINAP、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、雙(2-二苯基膦基苯基)醚、四氟硼酸二第三丁基甲基膦、2-(二第三丁基膦基)聯苯、四氟硼酸三第三丁基膦、三-2-呋喃基膦、參(2,4-二-第三丁基苯基)亞磷酸酯、三-鄰甲苯基膦或有利地為(9,9-二甲基-9H-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)。

通式(I)化合物亦可根據流程7中所述之程序來合成。

流程7



流程7 製備通式(Ik)及(Im)之化合物之途徑，其係通式(I)之化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 m 及 n 具有前文關於通式(I)給定之含義，且 R^6 表示 $NH-S(O)_2-R'$ 基團，其中 R' 代表視情況經氧原子中斷之1-6C 烷基、聚氟烷基、3-6C環烷基取代基。另外，任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 或 R' 之相互轉化可在所例示之轉型之前及/或之後達成。該等改質可為諸如引入保護基、保護基裂解、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉型包括引入使得取代基可進一步相互轉化之官能基的彼等轉型。適當保護基及其引入與裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如T.W. Greene及P.G.M. Wuts，在Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版中，Wiley 1999)。後續段落中描述特定實例。

如熟習此項技術者可理解，化合物D及Q係市售的或可根據由公有領域可得之程序來製備。後續段落中描述特定實例。 X' 表示離去基，諸如Cl。 X' 表示F、Cl、Br、I或硼酸。

通式(1-7-1)之中間物可藉由與適合之磺醯氯(Q)(諸如乙基磺醯氯或三氟甲基磺酸乙醯氯)在適合之鹼(諸如三乙胺)存在下、在 -10°C 至 100°C 範圍內之溫度下反應而轉化為通式(1-8)之中間物。較佳在 0°C 至室溫之間在DMF中進行反應。

通式(1-8)之中間物可與通式(D)之適合4-鹵基吡啶或6-鹵基嘧啶(諸如4-溴吡啶或6-氯嘧啶)在適合之鹼(諸如碳酸鉀)、適合之鈀催化劑(諸如(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈀)、適合之配位體(諸如可添加1'-聯苯-2,2'-二基雙(二苯基磷烷))存在下反應。在適合之溶劑系統(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下進行反應(較佳在 100°C 下進行反應)以產生通式(Ik)及(Im)之化合物。或者，可使用以下鈀催化劑：

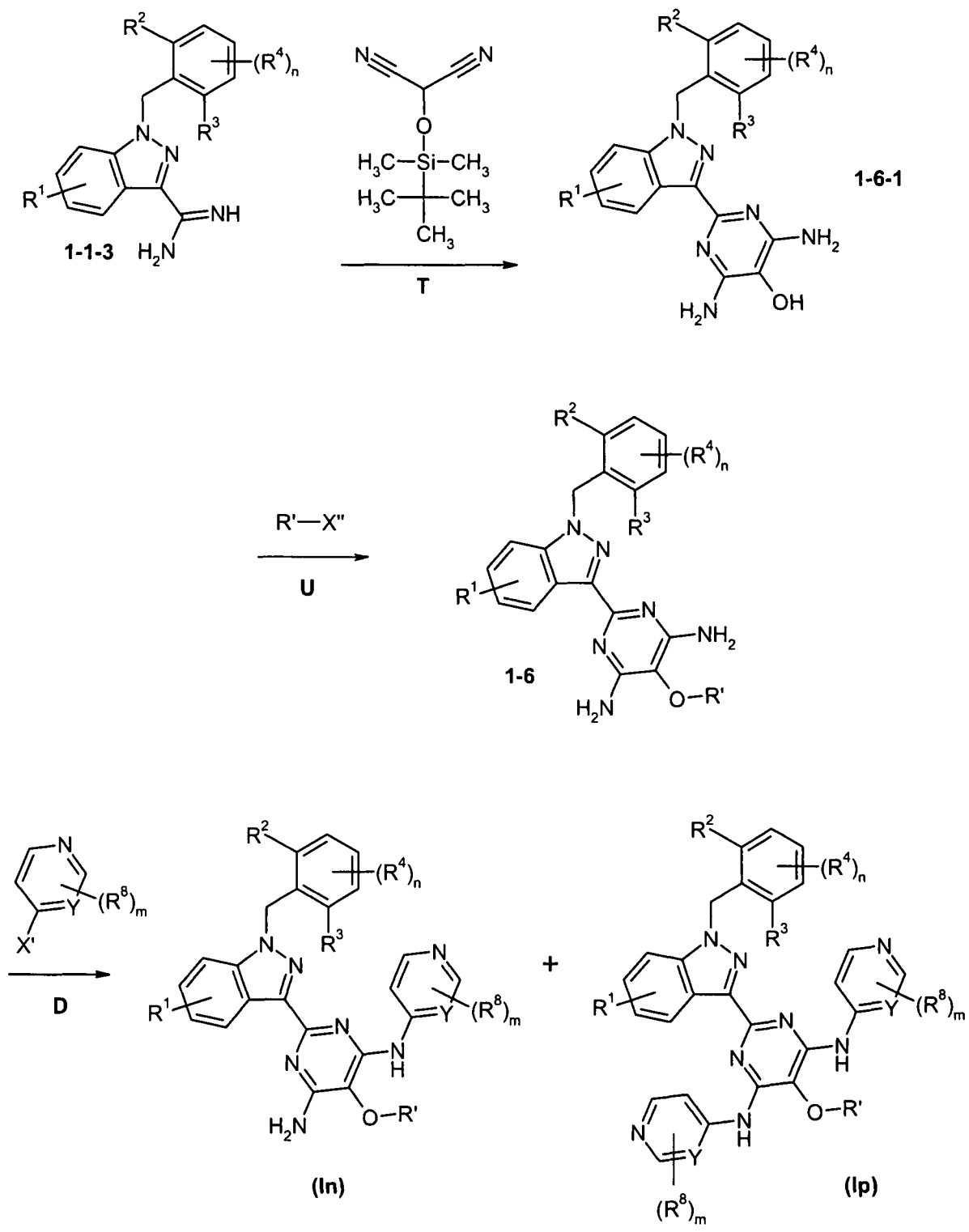
烯丙基氯化鈀二聚體、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、乙酸鈀(II)、氯化

鈮(II)、肆(三苯基膦)鈮(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈮(0)，視情況添加以下配位體：

外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、外消旋-BINAP、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、雙(2-二苯基膦基苯基)醚、四氟硼酸二第三丁基甲基膦、2-(二第三丁基膦基)聯苯、四氟硼酸三第三丁基膦、三-2-呋喃基膦、參(2,4-二-第三丁基苯基)亞磷酸酯、三-鄰甲苯基膦或有利地為(9,9-二甲基-9H-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)。

通式(I)化合物亦可根據流程8中所述之程序來合成。

流程8



流程8 製備通式(In)及(Ip)之化合物之途徑，其係通式(I)之化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 m 及 n 具有前文關於通式(I)給定之含義，且 R^6 表示 $\text{O}-R'$ 基團，其中 R' 代表視情況經氧原子中斷及/或經經基取代之1-6C 烷基、1-6C環烷基取代基。另外，任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 或 R' 之相互轉化可在所例示之轉型之前及/或之後達

成。該等改質可為諸如引入保護基、保護基裂解、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該等轉型包括引入使得取代基可進一步相互轉化之官能基的彼等轉型。適當保護基及其引入與裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts, 在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版中, Wiley 1999)。後續段落中描述特定實例。

如熟習此項技術者可理解, 化合物 D、T 及 U 係市售的或可根據由公有領域可得之程序來製備。後續段落中描述特定實例。X' 表示離去基, 諸如 Cl、Br 或 I, 或 X' 代表芳基磺酸酯, 諸如對甲苯磺酸酯, 或代表烷基磺酸酯, 諸如甲烷磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯。X' 表示 F、Cl、Br、I 或硼酸。

經適合取代之中間物(1-1-3)可與所示丙二腈(T)在適合之鹼(諸如三乙胺)存在下、在適合溶劑系統(諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下反應(較佳在 100°C 下進行反應)以產生通式(1-6-1)之中間物。

經適合取代之中間物(1-6-1)可與通式(U)之經適合取代之鹵化物或磺酸酯(諸如 2-甲氧基乙基溴化物)、在適合溶劑系統(諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺)中、在適合之鹼(諸如碳酸鈉)存在下在 0°C 至 100°C 範圍內之溫度下反應(較佳在室溫下進行反應)以產生通式(1-4)之中間物。

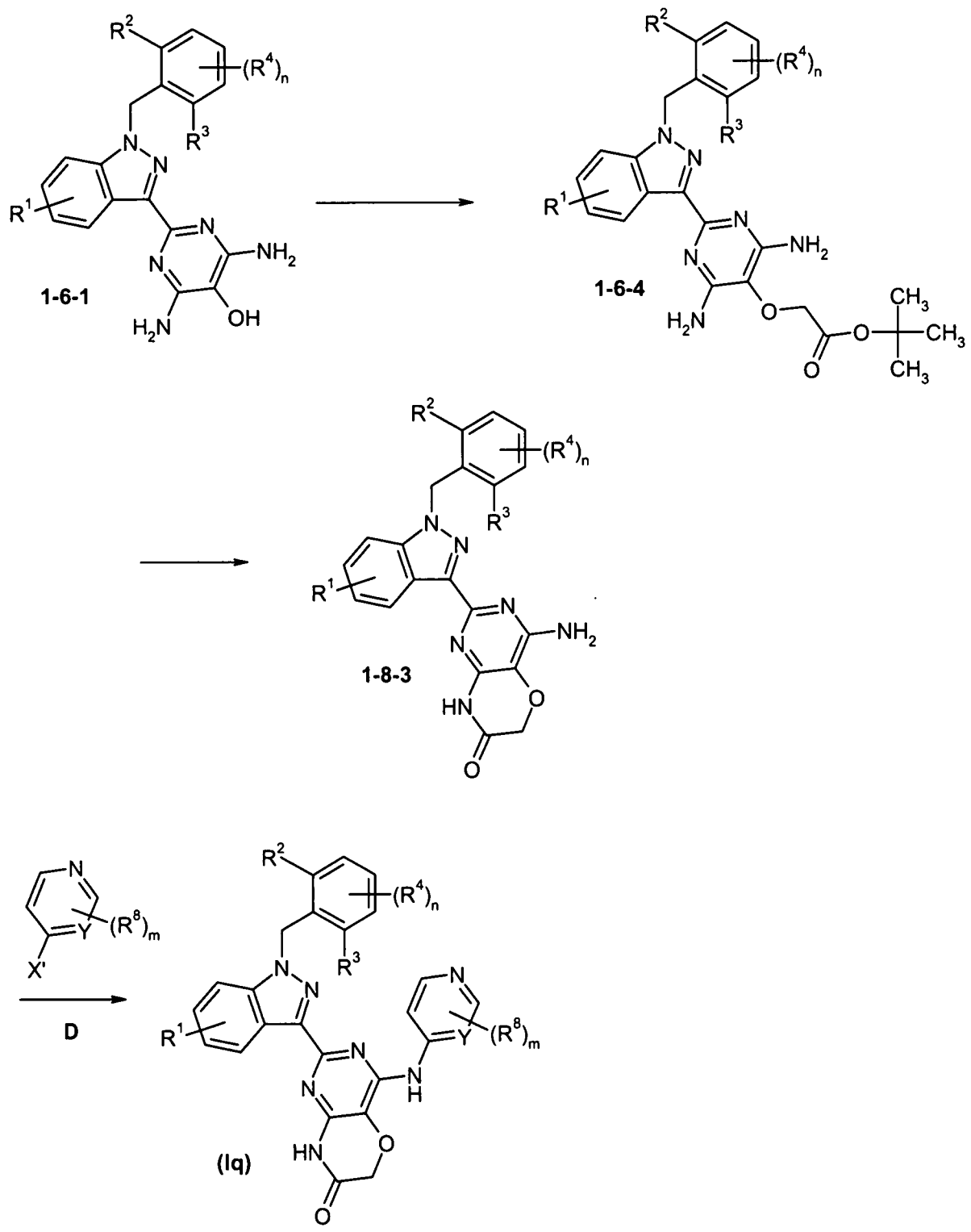
通式(1-6)之中間物可與通式(D)之適合 4-鹵基吡啶或 6-鹵基嘧啶(諸如 4-溴吡啶或 6-氯嘧啶)、在適合之鹼(諸如碳酸鉀)、適合之鈀催化劑(諸如 (1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈀)、適合之配位體(諸如可添加 1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基磷烷))存在下反應。在適合溶劑系統(諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下進行反應(較佳在 100°C 下進行反應)以產生通式(In)及(Ip)之化合物。或者, 可使用以下鈀催化劑:

烯丙基氯化鈮二聚體、二氯雙(苯甲腈)鈮(II)、乙酸鈮(II)、氯化鈮(II)、肆(三苯基膦)鈮(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈮(0)，視情況添加以下配位體：

外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、外消旋-BINAP、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、雙(2-二苯基膦基苯基)醚、四氟硼酸二第三丁基甲基膦、2-(二第三丁基膦基)聯苯、四氟硼酸三第三丁基膦、三-2-呋喃基膦、參(2,4-二-第三丁基苯基)亞磷酸酯、三-鄰甲苯基膦或有利地為(9,9-二甲基-9H-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)。

帶有所示嘧啶并-噁嗪酮核之通式(I)化合物可根據流程9中所述之程序來合成。

流程9



流程9 製備通式(Iq)化合物之途徑，其係式(I)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 m 及 n 具有前文關於通式(I)給定之含義。另外，任意取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^8 之相互轉化可在所例示之轉型之前及/或之後達成。該等改質可為諸如引入保護基、保護基裂解、官能基還原或氧化、鹵化、金屬化、取代或熟習此項技術者已知之其他反應。該



等轉型包括引入使得取代基可進一步相互轉化之官能基的彼等轉型。適當保護基及其引入與裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如T.W. Greene及P.G.M. Wuts, 在Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版中, Wiley 1999)。後續段落中描述特定實例。

如熟習此項技術者可理解, 化合物D係市售的或可根據由公有領域可得之程序來製備。後續段落中描述特定實例。X'表示F、Cl、Br、I或硼酸。

經適合取代之中間物(1-6-1)可與溴乙酸第三丁酯在適合溶劑系統(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在適合之鹼(諸如碳酸鉀)存在下、在0℃至100℃範圍內之溫度下反應。較佳在室溫下進行反應以產生通式(1-6-4)之中間物。

通式(1-6-4)之中間物可與適合之酸(諸如三氟乙酸)、在適合溶劑系統(諸如二氯甲烷)中、在0℃至100℃範圍內之溫度下反應。較佳在室溫下進行反應以產生通式(1-8-3)之中間物。

通式(1-8-3)之中間物可與通式(D)之適合4-鹵基吡啶或6-鹵基嘧啶(諸如4-溴吡啶或6-氯嘧啶)、在適合之鹼(諸如碳酸鉀)、適合之鈀催化劑(諸如(1*E*,4*E*)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈀)、適合之配位體(諸如可添加1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基磷烷))存在下反應。在適合溶劑系統(諸如*N,N*-二甲基甲醯胺)中、在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下進行反應(較佳在100℃下進行反應)以產生通式(Iq)化合物。或者, 可使用以下鈀催化劑:

烯丙基氯化鈀二聚體、二氯雙(苯甲腈)鈀(II)、乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0), 視情況添加以下配位體:

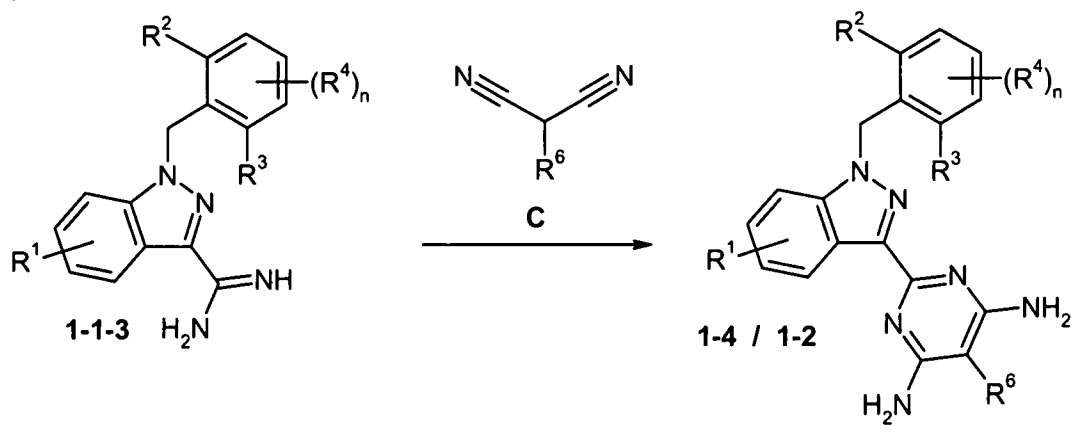
外消旋-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、外消旋-BINAP、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、雙(2-二苯基膦基苯基)醚、四氟硼酸二第三丁

基甲基磷、2-(二第三丁基磷基)聯苯、四氟硼酸三第三丁基磷、三-2-呋喃基磷、參(2,4-二-第三丁基苯基)亞磷酸酯、三-鄰甲苯基磷或有利地為(9,9-二甲基-9H-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯基磷)。

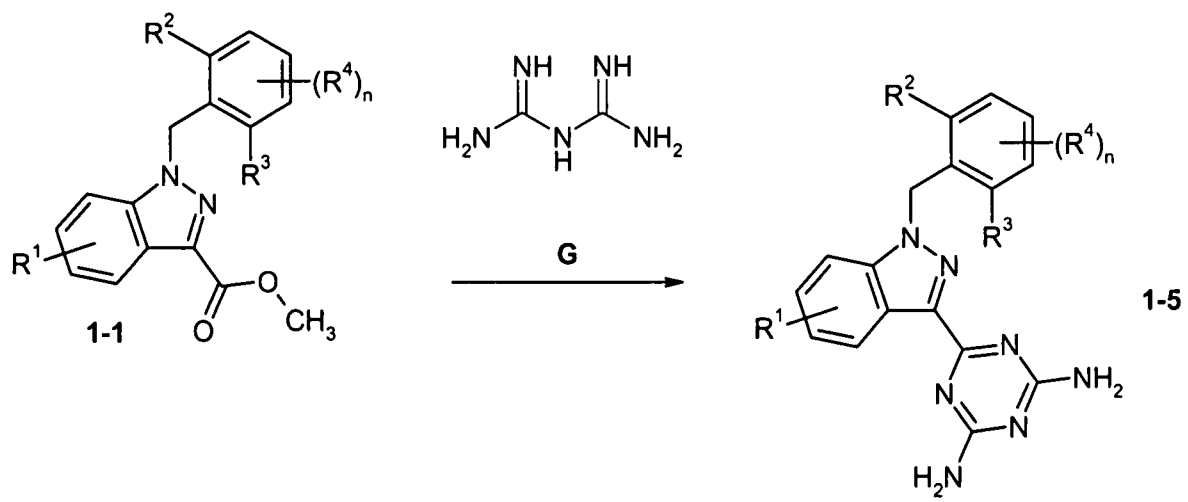
本發明之一較佳態樣係根據實例製備請求項1至6之化合物之方法。

本發明之特定態樣係以下方法步驟：

1. 製造請求項1至6之通式(I)化合物之方法，其中使式1-1-3之化合物與化合物C反應以獲得式1-4之化合物，其中R¹-R⁴、n、R⁶具有如請求項1至6中所定義之含義，且根據流程1或2之程序進行後續反應步驟以獲得請求項1至6之化合物。



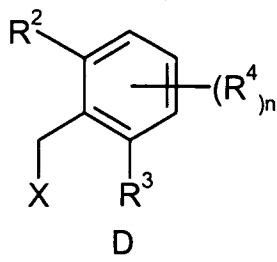
2. 製造請求項1至6之通式(I)化合物之方法，其中使式(1-1)之化合物



其中R¹、R²、R³、R⁴及n具有根據請求項1至6之含義

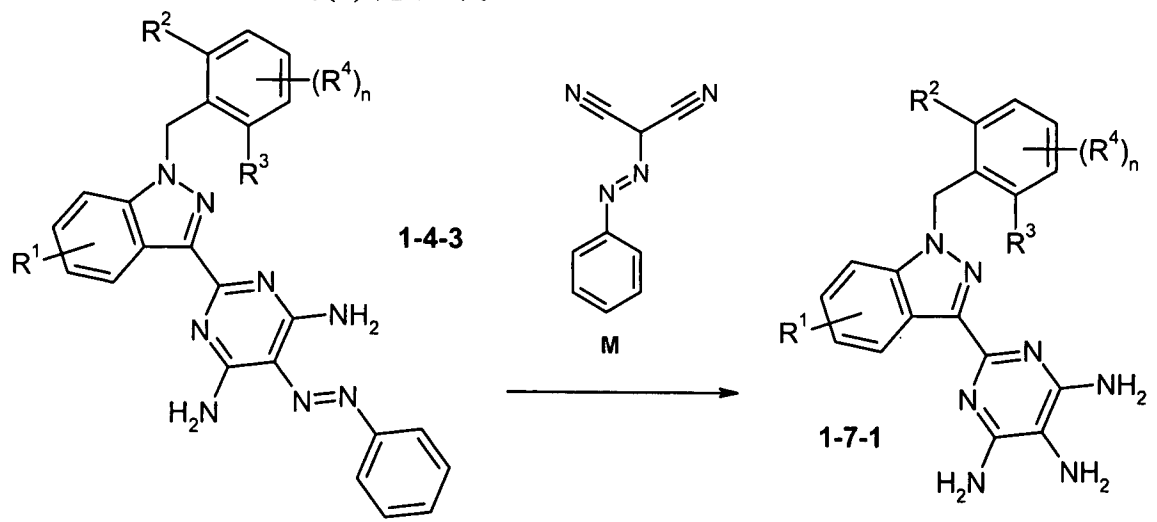


與式G化合物反應以獲得式1-5之中間物化合物，
繼而使式1-5之化合物與通式(D)化合物，

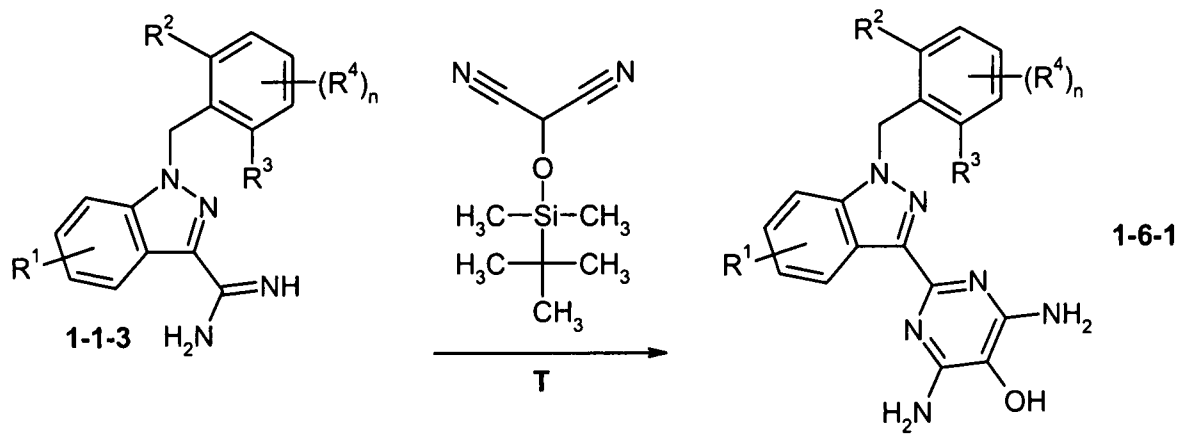


其中R²、R³、R⁴及n具有根據請求項1至6之含義，在適合溶劑系統中在適合之鹼存在下在室溫至各自溶劑沸點範圍內之溫度下反應以產生通式(I)化合物。

3. 製造請求項1至6之通式(I)化合物之方法，其中使式1-4-3之化合物與式M化合物反應以獲得式1-7-1之化合物，隨後使其根據流程6或流程7反應以獲得式(I)化合物。



4. 製造請求項1至6之通式(I)化合物之方法，其中使式1-1-3之化合物與式T化合物反應以獲得式1-6-1之化合物，隨後使其如流程8中所概述反應以產生式(I)化合物。



本發明之另一態樣係通式 1-2 /1-4、1-5、1-7-1、1-6-1 之中間物。

熟習此項技術者已知，若起始或中間物化合物上存在多個反應性中心，則有必要由保護基暫時阻斷一或多個反應性中心以使得反應特定在所需反應中心繼續進行。關於大量已證實保護基之用途的詳細描述例如可見於 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 第3版或 P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000 中。

本發明之化合物以本身已知之方式分離及純化，例如藉由在真空中蒸餾除去溶劑且使由適合溶劑獲得之殘餘物再結晶或使其經受常用純化方法之一，諸如在適合之載體材料上層析。此外，對具備足夠鹼性或酸性官能度之本發明化合物進行逆相製備型 HPLC 可導致形成鹽，諸如在本發明化合物具備足夠鹼性之情形下例如形成三氟乙酸鹽或甲酸鹽，或在本發明化合物具備足夠酸性之情形下例如形成銨鹽。此類型之鹽可分別由熟習此項技術者已知之各種方法轉型為其游離鹼或游離酸形式，或以鹽形式用於後續生物學分析。另外，在分離本發明化合物期間之乾燥過程未完全移除痕量之共溶劑(尤其諸如甲酸或三氟乙酸)，從而產生溶劑合物或包合錯合物。熟習此項技術者將識別何種溶劑合物或包合錯合物可接受用於後續生物學分析。應瞭解，如本文所述分離之本發明化合物之特定形式(例如，鹽、游離鹼、溶



劑合物、包合錯合物)並非必需係該化合物可適用於生物學分析來定量生物學比活性之唯一形式。

本發明之式(I)化合物之鹽可藉由將游離化合物溶解於含有所需酸或鹼或隨後向其中添加所需酸或鹼之適合溶劑(例如酮(諸如丙酮、甲基乙基酮或甲基異丁基酮)、醚(諸如乙醚、四氫呋喃或二噁烷)、氯化烴(諸如二氯甲烷或氯仿)或低分子量脂族醇(諸如甲醇、乙醇或異丙醇))中來獲得。視是否考慮一元酸或鹼或多元酸或鹼而定且視需要何種鹽而定，酸或鹼可以等莫耳定量比或不同於此之比率用於鹽製備。該等鹽係藉由過濾、再沈澱、與鹽之非溶劑一起沈澱或藉由蒸發溶劑而獲得。所獲得之鹽可轉化為游離化合物，游離化合物又可轉化為鹽。以此方式，例如可作為工業規模製造中之加工產物獲得之醫藥學上不可接受之鹽可由熟習此項技術者已知之方法轉化為醫藥學上可接受之鹽。尤其較佳者係實例部分中所用之鹽酸鹽及方法。

本發明之化合物及鹽之純非對映異構體及純對映異構體例如可藉由非對稱合成、藉由在合成中使用對掌性起始化合物及藉由分離合成中所獲得之對映異構體與非對映異構體混合物來獲得。

對映異構體與非對映異構體混合物可藉由熟習此項技術者已知之方法分離為純對映異構體及純非對映異構體。非對映異構體混合物較佳由結晶(特定而言為分步結晶)或層析來分離。對映異構體混合物例如可藉由與對掌性助劑形成非對映異構體、解析所獲得之非對映異構體且移除對掌性助劑來分離。例如可使用對掌性酸作為對掌性助劑來分離對映異構鹼，例如可使用杏仁酸及對掌性鹼經由形成非對映異構鹽來分離對映異構酸。此外，非對映異構衍生物(諸如非對映異構酯)可分別使用對掌性酸或對掌性醇作為對掌性助劑分別由醇之對映異構混合物或酸之對映異構混合物來形成。另外，非對映異構錯合物或非對映異構籠形物可用於分離對映異構體混合物。或者，可在層析

中使用對掌性分離管柱來分離對映異構體混合物。另一種用於分離對映異構體之適合方法係酶促分離。

本發明之一較佳態樣係根據實例製備請求項1至6之化合物之方法。

式(I)化合物視情況可轉化為其鹽，或式(I)化合物之鹽視情況可轉化為游離化合物。相應方法係熟習此項技術者常用的。

式(I)化合物視情況可轉化為其氮氧化物。氮氧化物亦可經由中間物引入。氮氧化物可藉由在適當溶劑(諸如二氯甲烷)中、在諸如0°C至40°C之適合溫度下(其中室溫一般較佳)以氧化劑(諸如間氯過苯甲酸)處理適當前驅體來製備。用於形成氮氧化物之其他相應方法係熟習此項技術者常用的。

商業用途

如前文提及，已令人驚訝地發現本發明之化合物有效抑制Bub1，最終導致細胞死亡，亦即細胞凋亡，且因此可用於治療或預防不受控細胞生長、增殖及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應之疾病或伴隨有不受控細胞生長、增殖及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應之疾病，特定言之為其中不受控細胞生長、增殖及/或存活、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應由Bub1介導之疾病，諸如良性及惡性瘤形成，更特定言之為血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移，例如白血病及骨髓發育不良症候群、惡性淋巴瘤、頭頸部腫瘤(包括腦腫瘤及腦轉移)、胸部腫瘤(包括非小細胞及小細胞肺部腫瘤、胃腸腫瘤、內分泌腫瘤、乳房及其他婦科腫瘤)、泌尿科腫瘤(包括腎、膀胱及前列腺腫瘤)、皮膚腫瘤及肉瘤及/或其轉移，

尤其為乳房、膀胱、骨、腦、中樞神經系統及周邊神經系統、子宮頸、結腸、肛門、內分泌腺(例如甲狀腺及腎上腺皮質)、內分泌

腫瘤、子宮內膜、食道、胃腸腫瘤、生殖細胞、腎、肝、肺、喉及下嚥部、間皮瘤、卵巢、胰腺、前列腺、直腸、腎、小腸、軟組織、胃、皮膚、睪丸、輸尿管、陰道及外陰之血液腫瘤、實體腫瘤及/或轉移以及惡性瘤形成(包括該等器官之原發腫瘤及遠端器官之相應繼發腫瘤(「腫瘤轉移」))。血液腫瘤例如可例示為侵襲性及惰性形式之白血病及淋巴瘤(即非霍奇金氏病(non-Hodgkins disease))、慢性及急性骨髓性白血病(CML /AML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、霍奇金氏病、多發性骨髓瘤及T細胞淋巴瘤。亦包括骨髓發育不良症候群、漿細胞瘤形成、伴腫瘤症候群及未知原發位點之癌症以及AIDS相關之惡性病。

本發明之另一態樣係式(I)化合物用於治療子宮頸腫瘤、乳房腫瘤、非小細胞肺部腫瘤、前列腺腫瘤、結腸腫瘤及黑素瘤腫瘤及/或其轉移之用途(尤其較佳用於其治療)以及一種治療子宮頸腫瘤、乳房腫瘤、非小細胞肺部腫瘤、前列腺腫瘤、結腸腫瘤及黑素瘤腫瘤及/或其轉移之方法，其包含投與有效量之式(I)化合物。

本發明之一態樣係式(I)化合物用於治療子宮頸腫瘤之用途以及一種治療子宮頸腫瘤之方法，其包含投與有效量之式(I)化合物。

因此，根據本發明之一態樣，本發明係關於如本文所述及定義之通式I化合物，或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體，或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽，尤其為其醫藥學上可接受之鹽，或其混合物，其係用於治療或預防疾病，尤其用於治療疾病。

因此，本發明之另一特定態樣係如前文所述通式I化合物或其立體異構體、互變異構體、氮氧化物、水合物、溶劑合物或鹽(尤其為其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物用於預防或治療過度增殖病症或對誘發細胞死亡(亦即細胞凋亡)具有反應之病症的用途。

如本文所用，本發明上下文中、特定而言在「不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應」上下文中之術語「不當」應理解為較佳意謂小於或大於正常且與該等疾病之病理學相關、由該等疾病之病理學引起或導致該等疾病之病理學的反應。

用途較佳在於治療或預防疾病，尤其為治療，其中該等疾病為血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

另一態樣係式(I)化合物用於治療子宮頸腫瘤、乳房腫瘤、非小細胞肺部腫瘤、前列腺腫瘤、結腸腫瘤及黑素瘤腫瘤及/或其轉移之用途，尤其較佳用於其治療之用途。一較佳態樣係式(I)化合物用於預防及/或治療子宮頸腫瘤之用途，尤其較佳用於其治療之用途。

本發明之另一態樣係如本文所述之式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、氮氧化物、水合物、溶劑合物或鹽(尤其為其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其係用於製造用以治療或預防疾病之藥物，其中該疾病為過度增殖病症或對誘發細胞死亡(例如細胞凋亡)具有反應之病症。在一實施例中，該疾病為血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。在另一實施例中，該疾病為子宮頸腫瘤、乳房腫瘤、非小細胞肺部腫瘤、前列腺腫瘤、結腸腫瘤及黑素瘤腫瘤及/或其轉移，在一較佳態樣中，該疾病為子宮頸腫瘤。

治療過度增殖病症之方法

本發明係關於一種使用本發明之化合物及其組合物治療哺乳動物過度增殖病症之方法。化合物可用於抑制、阻斷、減少、降低等細胞增殖及/或細胞分裂及/或產生細胞死亡(亦即，細胞凋亡)。此方法包含向有需要之哺乳動物(包括人類)投與有效治療該病症之量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯等。過度增殖病症包括(但不限於)例如牛皮癬、癬痕瘤及其他影響皮膚之增生、良性前列腺增生(BPH)、實體腫瘤，

諸如乳癌、呼吸道癌症、腦癌、生殖器官癌症、消化道癌症、泌尿道癌症、眼癌、肝癌、皮膚癌、頭頸部癌症、甲狀腺癌、副甲狀腺癌及其遠端轉移。彼等病症亦包括淋巴瘤、肉瘤及白血病。

乳癌之實例包括(但不限於)侵襲性乳房管癌、侵襲性小葉癌、乳房管原位癌及小葉原位癌。

呼吸道癌症之實例包括(但不限於)小細胞及非小細胞肺癌以及支氣管腺瘤及胸膜肺母細胞瘤。

腦癌之實例包括(但不限於)腦幹及眼下膠質瘤、小腦及大腦星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層與松果體腫瘤。

雄性生殖器官腫瘤包括(但不限於)前列腺及睪丸癌症。雌性生殖器官腫瘤包括(但不限於)子宮內膜、子宮頸、卵巢、陰道及外陰癌症以及子宮肉瘤。

消化道腫瘤包括(但不限於)肛門、結腸、結腸直腸、食管、膽囊、胃、胰腺、直腸、小腸及唾液腺癌症。

泌尿道腫瘤包括(但不限於)膀胱、陰莖、腎、腎盂、輸尿管、尿道及人類乳頭狀腎癌。

眼癌包括(但不限於)眼內黑素瘤及視網膜母細胞瘤。

肝癌之實例包括(但不限於)肝細胞癌(具有或不具有纖維板層變體之肝細胞癌)、膽管癌(肝內膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

皮膚癌包括(但不限於)鱗狀細胞癌、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑素瘤、默克爾細胞皮膚癌(Merkel cell 皮膚癌)及非黑素瘤皮膚癌。

頭頸部癌症包括(但不限於)喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌及口腔癌及鱗狀細胞。淋巴瘤包括(但不限於)AIDS相關淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金氏病及中樞神經系統淋巴瘤。

肉瘤包括(但不限於)軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

白血病包括(但不限於)急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病及毛細胞白血病。

該等病症在人類體內已充分表徵，但在其他哺乳動物中亦存在類似病源學，且可藉由投與本發明之醫藥組合物來治療。

如本文獻通篇所述之術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」習知使用，例如管理或護理受檢者以達成抵抗、減輕、減少、緩解、改良等病況、疾病或病症(諸如癌瘤)之目的。

治療激酶病症之方法

本發明亦提供治療與異常致裂物質細胞外激酶活性相關之病症的方法，該等病症包括(但不限於)中風、心臟衰竭、肝腫大、心肥大、糖尿病、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、囊腫性纖維化、異種移植排斥反應症狀、敗血性休克或哮喘。

可使用有效量之本發明化合物來治療該等病症，包括上文【先前技術】部分中所提及之彼等疾病(例如，癌症)。儘管如此，該等癌症及其他疾病可由本發明之化合物來治療，而無論作用機制及/或激酶與病症之間之關係如何。

短語「異常激酶活性」或「異常酪胺酸激酶活性」包括編碼激酶之基因或其所編碼之多肽的任何異常表現或活性。該異常活性之實例包括(但不限於)基因或多肽之過度表現；基因擴增；產生構成活性或過度活性激酶活性之突變；基因突變、缺失、取代、添加等。

本發明亦提供抑制激酶活性(尤其為致裂物質細胞外激酶)之方法，其包含投與有效量之本發明化合物，包括其鹽、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物、前藥(例如：酯)及其非對映異構形式。可抑制細胞中(例如，活體外)或哺乳動物受檢者之細胞中、尤其需要治療

之人類患者中之激酶活性。

治療血管生成病症之方法

本發明亦提供治療與過度及/或異常血管生成相關之病症及疾病的方法。

血管生成之不當及異位表現可對生物體有害。多種病理學病況與外部血管生長相關。該等病況包括例如糖尿病性視網膜病變、缺血性視網膜-靜脈阻塞及早產兒視網膜病變[Aiello等人. *New Engl. J. Med.* **1994**, 331, 1480 ; Peer等人. *Lab. Invest.* **1995**, 72, 638]、年齡相關之黃斑部變性[age-related macular degeneration, AMD ; 參見, Lopez等人. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1996**, 37, 855]、新生血管性青光眼、牛皮癬、晶狀體後纖維組織增生、血管纖維瘤、發炎、類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis, RA)、再狹窄、支架內再狹窄、血管移植再狹窄等。另外, 與癌組織及贅生性組織相關之血液供應增加促進生長, 導致腫瘤快速擴大及轉移。此外, 腫瘤中新血管及淋巴管之生長為反叛細胞提供逃離途徑, 促進癌症轉移及因此擴散。因此, 本發明之化合物可用於治療及/或預防任何前文提及之血管生成病症, 例如藉由抑制及/或減少血管形成; 藉由抑制、阻斷、減少、降低等血管生成中所涉及之內皮細胞增殖或其他類型以及導致該等細胞類型之細胞死亡(亦即, 細胞凋亡)。

該方法之疾病較佳為血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

本發明之化合物特定而言可用於治療及預防(prevention)(亦即預防(prophylaxis)), 尤其用於治療腫瘤生長及轉移, 尤其在具有或不具有預治療腫瘤生長之所有適應症及階段的實體腫瘤中。

本發明化合物之醫藥組合物

本發明亦係關於含有一或多種本發明化合物之醫藥組合物。該等組合物可藉由向有此需要之患者投藥而用於達成所需藥理學作用。

為本發明之目的，患者為需要治療特定病況或疾病之哺乳動物，包括人類。

因此，本發明包括包含醫藥學上可接受之載劑或助劑及醫藥學有效量之本發明之化合物或其鹽的醫藥組合物。

本發明之另一態樣係一種包含醫藥學有效量之式(I)化合物及醫藥學上可接受之助劑的醫藥組合物，其係用於治療前文提及之疾病，尤其用於治療血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。

醫藥學上可接受之載劑或助劑較佳為在與活性成分之有效活性一致之濃度下對患者無毒且無害之載劑，以使得由於載劑所引起之任何副作用均不損害活性成分之有益作用。載劑及助劑係有助於組合物適合投藥之所有種類的添加劑。

化合物之醫藥學有效量較佳為對所治療之特定病況產生一定結果或施加預期影響之量。

可使用任何有效之習知單位劑型(包括即刻釋放、緩慢釋放及定時釋放之製劑)將本發明之化合物與此項技術中熟知之醫藥學上可接受之載劑或助劑經口、非經腸、局部、經鼻、經眼(ophthalmically)、經眼(optically)、舌下、經直腸、經陰道及其類似方式一起投與。

對於經口投藥而言，化合物可經調配成固體或液體製劑，諸如膠囊、藥丸、錠劑、糖衣錠、口含錠、熔體、散劑、溶液、懸浮液或乳液，且可根據此項技術中關於製造醫藥組合物已知之方法來製備。固體單位劑型可為膠囊，其可為含有助劑之一般硬殼或軟殼明膠類型，該等助劑例如界面活性劑、潤滑劑及惰性填充劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸鈣及玉米澱粉。

在另一實施例中，本發明之化合物可由習知錠劑基質(諸如乳糖、蔗糖及玉米澱粉)與黏合劑(諸如阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠)、欲有助於錠劑在投藥後分解及溶解之崩解劑(諸如馬鈴薯澱粉、褐藻

酸、玉米澱粉及瓜爾膠、黃耆膠、阿拉伯膠)、欲改良錠劑造粒之流動性且防止錠劑材料與錠劑模具及衝頭黏附之潤滑劑(例如滑石粉、硬脂酸或硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅)、染料、著色劑及欲增強錠劑之美學品質且使其更可為患者所接受之調味劑(諸如薄荷、冬青油或櫻桃調味劑)組合來製錠。用於經口液體劑型之適合賦形劑包括磷酸二鈣及稀釋劑，諸如水及醇類，例如乙醇、苯甲醇及聚乙烯醇，添加或不添加醫藥學上可接受之界面活性劑、懸浮劑或乳化劑。各種其他材料可以塗層形式存在或另外改變劑量單位之物理形式。舉例而言，錠劑、藥丸或膠囊可經蟲膠、糖或兩者塗佈。

可分散之粉末及顆粒適用於製備水性懸浮液。其以與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混雜物形式提供活性成分。適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑以上文已提及之彼等例示。亦可存在其他賦形劑，例如上文所述之彼等甜味劑、調味劑及著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可為水包油乳液形式。油相可為植物油(諸如液體石蠟)或植物油混合物。適合之乳化劑可為(1)天然產生之膠類，諸如阿拉伯膠及黃耆膠，(2)天然產生之磷脂，諸如黃豆及卵磷脂，(3)衍生自脂肪酸及己醣醇酐之酯類或偏酯類，例如脫水山梨糖醇單油酸酯，(4)該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物，例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

可藉由將活性成分懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配油性懸浮液。油性懸浮液可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

糖漿及酞劑可與甜味劑(諸如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)一起調配。該等調配物亦可含有緩和劑及防腐劑(諸如對羥基苯甲酸甲

酯及對羥基苯甲酸丙酯)及調味劑與著色劑。

本發明之化合物亦可以化合物較佳在生理學上可接受之稀釋劑及醫藥載劑中之可注射劑型非經腸投與，即經皮下、靜脈內、眼內、滑膜內、肌肉內或腹膜內投與，該醫藥載劑可為無菌液體或液體混合物，諸如水、鹽水、右旋糖水溶液及相關糖溶液、醇(諸如乙醇、異丙醇或十六醇)、二醇(諸如丙二醇或聚乙二醇)、甘油縮酮(諸如2,2-二甲基-1,1-二氧戊環-4-甲醇)、醚(諸如聚(乙二醇)400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙醯化脂肪酸甘油酯，其中添加或未添加醫藥學上可接受之界面活性劑(諸如皂類或清潔劑)、懸浮劑(諸如果膠、卡波姆(carbomer)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或羧甲基纖維素)或乳化劑及其他醫藥助劑。

可用於本發明之非經腸調配物中之說明性油為石油、動物油、植物油或合成來源之油，例如花生油、黃豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄欖油、礦脂及礦物油。適合之脂肪酸包括油酸、硬脂酸、異硬脂酸及肉豆蔻酸。適合之脂肪酸酯例如為油酸乙酯及肉豆蔻酸異丙酯。適合之皂類包括脂肪酸鹼金屬、銨及三乙醇胺鹽且適合之清潔劑包括陽離子性清潔劑，例如二甲基二烷基銨鹵化物、烷基吡啶鹵化物及烷基胺乙酸鹽；陰離子性清潔劑，例如烷基、芳基及烯烴磺酸酯，烷基、烯烴、醚及單甘油酯硫酸酯及磺基丁二酸酯；非離子性清潔劑，例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇醯胺及聚(氧乙烯-氧丙烯)或氧化乙烯或氧化丙烯共聚物；及兩性清潔劑，例如烷基- β -胺基丙酸鹽及2-烷基咪唑啉四級銨鹽以及混合物。

本發明之非經腸組合物在溶液中通常將含有約0.5重量%至約25重量%之活性成分。亦可有利地使用防腐劑及緩衝劑。為使得對注射位點之刺激最小化或消除刺激，該等組合物可含有具有較佳為約12至約17之親水性-親脂性平衡(hydrophile-lipophile balance, HLB)之非離

子性界面活性劑。該調配物中界面活性劑之量較佳在約5重量%至約15重量%之範圍內。界面活性劑可為具有上述HLB之單一組分或可為具有所需HLB之兩種或兩種以上組分的混合物。

用於非經腸調配物中之說明性界面活性劑為聚乙稀脫水山梨糖醇脂肪酸酯類(例如脫水山梨糖醇單油酸酯)及氧化乙稀與藉由氧化丙稀與丙二醇縮合形成之疏水性基質的高分子量加合物。

醫藥組合物可為無菌可注射水性懸浮液之形式。該等懸浮液可根據已知方法使用適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配，該等懸浮劑諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙稀吡咯啉酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑可為天然產生之磷脂(諸如卵磷脂)、氧化乙稀與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙稀硬脂酸酯)、氧化乙稀與長鏈脂族醇之縮合產物(例如十七-仲乙基氧基十六醇)、氧化乙稀與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物(諸如聚氧乙稀山梨糖醇單油酸酯)或氧化乙稀與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如聚氧乙稀脫水山梨糖醇單油酸酯)。

無菌可注射製劑亦可為在無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液。可採用之稀釋劑及溶劑例如為水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶液及等張葡萄糖溶液。另外，無菌不揮發性油習知用作溶劑或懸浮媒劑。為此目的，可採用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何無刺激性不揮發性油。另外，在可注射製劑中可使用脂肪酸，諸如油酸。

本發明之組合物亦可以用於直腸投與藥物之栓劑形式來投與。該等組合物可藉由將藥物與適合之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下係固體但在直腸溫度下係液體且因此將在直腸中熔化而釋放藥物。該等材料例如為可可脂及聚乙二醇。

用於非經腸投藥之受控釋放調配物包括此項技術中已知之脂

質、聚合微球及聚合凝膠調配物。

可能需要或有必要經由機械傳遞裝置向患者引入醫藥組合物。此項技術中熟知用於傳遞醫藥劑之機械傳遞裝置的構造及使用。直接投藥技術(例如直接向腦部投與藥物)通常涉及將藥物傳遞管置入患者之室系統中以繞開血腦障壁。在1991年4月30日頒佈之美國專利第5,011,472號中描述一種用於將藥劑運輸至身體之特定解剖區域之此可植入傳遞系統。

本發明之組合物視必要或需要亦可含有其他習知之醫藥學上可接受之混配成分，一般稱為載劑或稀釋劑。可使用用於製備適當劑型該等組合物之習知程序。

該等成分及程序包括以下參考案中所述之彼等，其各自以引用的方式併入本文中：Powell, M.F.等人，「Compendium of Excipients for Parenteral Formulations」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311；Strickley, R.G 「Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349；及Nema, S.等人，「Excipients and Their Use in Injectable Products」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171。

適當可用於調配組合物以用於其預期投藥途徑之常用醫藥成分包括：

酸化劑(實例包括(但不限於)乙酸、檸檬酸、反丁烯二酸、鹽酸、硝酸)；

鹼化劑(實例包括(但不限於)氨溶液、碳酸銨、二乙醇胺、單乙醇胺、氫氧化鉀、硼酸鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺、三乙醇胺(trolamine))；

吸附劑(實例包括(但不限於)粉末狀纖維素及活性炭)；

氣霧劑推進劑(實例包括(但不限於)二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ 及 CClF_3)

空氣置換劑-實例包括(但不限於)氮氣及氬氣；

抗真菌防腐劑(實例包括(但不限於)苯甲酸、對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉)；

抗微生物防腐劑(實例包括(但不限於)氯化苯甲烴銨、氯化苯乙銨、苯甲醇、氯化鯨蠟基吡錠、氯丁醇、苯酚、苯基乙醇、苯基硝酸汞及硫柳汞)；

抗氧化劑(實例包括(但不限於)抗壞血酸、抗壞血基棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯、低磷酸、單硫甘油、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲醛合次硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉)；

黏合材料(實例包括(但不限於)嵌段聚合物、天然及合成橡膠、聚丙烯酸酯、聚胺甲酸酯、聚矽氧、聚矽氧烷及苯乙烯-丁二烯共聚物)；

緩衝劑(實例包括(但不限於)偏磷酸鉀、磷酸二鉀、乙酸钠、無水檸檬酸鈉及二水合檸檬酸鈉)；

載劑(實例包括(但不限於)阿拉伯膠糖漿、芳族糖漿、芳族酞劑、櫻桃糖漿、可可糖漿、甜橙糖漿、糖漿、玉米油、礦物油、花生油、芝麻油、抑菌氯化鈉注射液及抑菌注射用水)；

螯合劑(實例包括(但不限於)依地酸二鈉及依地酸)；

著色劑(實例包括(但不限於)FD&C紅3號、FD&C紅20號、FD&C黃6號、FD&C藍2號、D&C綠5號、D&C橙5號、D&C紅8號、焦糖及氧化鐵紅)；

澄清劑(實例包括(但不限於)膨潤土)；

乳化劑(實例包括(但不限於)阿拉伯膠、西土馬哥(cetomacrogol)、鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、卵磷脂、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯50單硬脂酸酯)；

囊封劑(實例包括(但不限於)明膠及鄰苯二甲酸乙酸纖維素)；

調味劑(實例包括(但不限於)大茴香油、桂皮油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油及香草精)；

保濕劑(實例包括(但不限於)甘油、丙二醇及山梨糖醇)；

研磨劑(實例包括(但不限於)礦物油及甘油)；

油類(實例包括(但不限於)花生油、礦物油、橄欖油、花生油、芝麻油及植物油)；

軟膏基質(實例包括(但不限於)羊毛脂、親水性軟膏、聚乙二醇軟膏、礦脂、親水性礦脂、白色軟膏、黃色軟膏及玫瑰水軟膏)；

滲透增強劑(經皮傳遞)(實例包括(但不限於)單羥基或多羥基純、一價或多價醇、飽和或不飽和脂肪醇、飽和或不飽和脂肪酯、飽和或不飽和二羧酸、精油、磷脂衍生物、腦磷脂、萜烯類、醯胺類、醚類、酮類及脲類)；

增塑劑(實例包括(但不限於)鄰苯二甲酸二乙酯及甘油)；

溶劑(實例包括(但不限於)乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、異丙醇、礦物油、油酸、花生油、純化水、注射用水、無菌注射用水及無菌灌洗用水)；

硬化劑(實例包括(但不限於)鯨蠟醇、鯨蠟酯蠟、微晶蠟、石蠟、硬脂醇、白蠟及黃蠟)；

栓劑基質(實例包括(但不限於)可可脂及聚乙二醇(混合物))；

界面活性劑(實例包括(但不限於)氯化苯甲烴銨、壬苯聚醇10、辛苯昔醇(octoxynol) 9、聚山梨醇酯80、月桂基硫酸鈉及脫水山梨糖

醇單棕櫚酸酯)；

懸浮劑(實例包括(但不限於)瓊脂、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、高嶺土、甲基纖維素、黃耆膠及維格姆(veegum))；

甜味劑(實例包括(但不限於)阿斯巴甜(aspartame)、右旋糖、甘油、甘露糖醇、丙二醇、糖精鈉、山梨糖醇及蔗糖)；

錠劑抗黏劑(實例包括(但不限於)硬脂酸鎂及滑石粉)；

錠劑黏合劑(實例包括(但不限於)阿拉伯膠、褐藻酸、羧甲基纖維素鈉、可壓縮糖、乙基纖維素、明膠、液體葡萄糖、甲基纖維素、非交聯聚乙烯吡咯啉酮及預糊化澱粉)；

錠劑及膠囊稀釋劑(實例包括(但不限於)磷酸氫鈣、高嶺土、乳糖、甘露糖醇、微晶纖維素、粉末狀纖維素、沈澱碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉、山梨糖醇及澱粉)；

錠劑塗佈劑(實例包括(但不限於)液體葡萄糖、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素及蟲膠)；

錠劑直接壓縮賦形劑(實例包括(但不限於)磷酸氫鈣)；

錠劑崩解劑(實例包括(但不限於)褐藻酸、羧甲基纖維素鈣、微晶纖維素、聚克立林鉀(polacrillin potassium)、交聯聚乙烯吡咯啉酮、褐藻酸鈉、乙醇酸鈉澱粉及澱粉)；

錠劑助流劑(實例包括(但不限於)矽膠、玉米澱粉及滑石粉)；

錠劑潤滑劑(實例包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、硬脂酸及硬脂酸鋅)；

錠劑/膠囊遮光劑(實例包括(但不限於)二氧化鈦)；

錠劑拋光劑(實例包括(但不限於)加諾巴蠟(carnuba wax)及白蠟)；

增稠劑(實例包括(但不限於)蜂蠟、鯨蠟醇及石蠟)；

張力劑(實例包括(但不限於)右旋糖及氯化鈉)；

增黏劑(實例包括(但不限於)褐藻酸、膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、褐藻酸鈉及黃蓍膠)；及

潤濕劑(實例包括(但不限於)十七-伸乙基氧基十六醇、卵磷脂、山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯及聚氧乙烯硬脂酸酯)。

可如下說明本發明之醫藥組合物：

無菌靜脈內溶液：可使用無菌可注射水來製備本發明之所需化合物之 5 mg/mL 溶液，且若必要調節 pH。將溶液以無菌 5% 右旋糖稀釋至 1 至 2 mg/mL 以供投藥且以靜脈內輸注之形式歷經約 60 分鐘投藥。

用於靜脈內投藥之凍乾粉末：可由(i) 100至1000 mg凍乾粉末形式之本發明之所需化合物、(ii) 32至327 mg/mL之檸檬酸鈉及(iii) 300至3000 mg葡聚糖40 (Dextran 40)來製備無菌製劑。將調配物以無菌可注射鹽水或右旋糖5%復水為10至20 mg/mL之濃度，將其以鹽水或右旋糖5%進一步稀釋至0.2至0.4 mg/mL，且藉由靜脈內推注或靜脈內輸注歷經15至60分鐘投藥。

肌肉內懸浮液：可製備用於肌肉內注射之以下溶液或懸浮液：

50 mg/mL之本發明之所需非水溶性化合物

5 mg/mL羧甲基纖維素鈉

4 mg/mL吐溫80 (TWEEN 80)

9 mg/mL氯化鈉

9 mg/mL苯甲醇

硬殼膠囊：藉由對標準兩片式硬明膠膠囊各自填充以100 mg粉末狀活性成分、150 mg乳糖、50 mg纖維素及6 mg硬脂酸鎂來製備大

量單位膠囊。

軟明膠膠囊：製備活性成分於可消化油(諸如黃豆油、棉籽油或橄欖油)中之混合物且藉助於正排量泵注射至熔融明膠中以形成含有 100 mg 活性成分之軟明膠膠囊。洗滌且乾燥膠囊。可將活性成分溶解於聚乙二醇、甘油及山梨糖醇之混合物中以製備水可混溶性醫學混合物。

錠劑：藉由習知程序製備大量錠劑以使得單位劑量為 100 mg 活性成分、0.2 mg 膠態二氧化矽、5 mg 硬脂酸鎂、275 mg 微晶纖維素、11 mg 澱粉及 98.8 mg 乳糖。可塗覆適當水性及非水性塗層以增加適口性、改良美觀性及穩定性或延遲吸收。

即刻釋放型錠劑/膠囊：該等係由習知且新穎之方法製得之固體口服劑型。該等單位無需水即可口服以即刻溶解且傳遞藥物。將活性成分混合於含有諸如糖、明膠、果膠及甜味劑之成分的液體中。藉由冷凍乾燥及固態萃取技術將該等液體固化成固體錠劑或囊片。藥物化合物可與黏彈性及熱彈性糖及聚合物或發泡性組分一起壓縮而產生預無需水即可即刻釋放之多孔基質。

劑量及投藥

基於已知用於評估適用於治療過度增殖病症及血管生成病症之化合物的標準實驗室技術，藉由用於確定對上文確定之病況在哺乳動物中之治療的標準毒性測試及標準藥理學分析，且藉由將該等結果與用於治療該等病況之已知藥物的結果相比較，可易於確定本發明化合物用於治療每種所需適應症之有效劑量。對治療該等病況之一欲投與之活性成分的量可根據多種考慮因素而廣泛變化，諸如所採用之特定化合物及劑量單位、投藥模式、治療時間、經治療患者之年齡及性別以及所治療病況之性質及程度。

欲投與之活性成分的總量一般將在每天每公斤體重約 0.001 mg 至

約200 mg之範圍內，且較佳在每天每公斤體重約0.01 mg至約20 mg之範圍內。臨床上適用之給藥時程將在每天給藥一至三次至每四週給藥一次之範圍內。另外，持續一定時間段不對患者給予藥物之「藥物假期(drug holiday)」可有益於藥理學作用與耐受性之間的總體平衡。單位劑量可含有約0.5 mg至約1500 mg活性成分，且可每天投與一或多次或小於每天一次。藉由注射(包括靜脈內、肌肉內、皮下及非經腸注射)及使用輸注技術投藥之平均每日劑量較佳將為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日直腸劑量方案較佳將為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日陰道劑量方案較佳將為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日局部劑量方案較佳將為0.1至200 mg，每天投與一至四次。經皮濃度較佳將為維持0.01至200 mg/kg之每日劑量所需之濃度。平均每日吸入劑量方案較佳將為每公斤總體重0.01至100 mg。

當然，對於每位患者之特定初始及持續劑量方案將根據如主治醫師所確定之病況性質及嚴重程度、所採用特定化合物之活性、患者之年齡及一般狀況、投藥時間、投藥途徑、藥物排泄速率、藥物組合及其類似因素而變化。所需治療模式及本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯或組合物之給藥次數可由熟習此項技術者使用習知治療測試來確定。

組合療法

本發明之化合物可作為單獨醫藥劑或與一或多種其他醫藥劑組合投與，其中組合不引起不可接受之有害作用。彼等組合醫藥劑可為具有諸如用於治療血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移之抗增殖作用的其他藥劑及/或用於治療不利副作用之藥劑。本發明亦係關於該等組合。

適合與本發明之組合物一起使用之其他抗過度增殖劑包括(但不限於)已知用於治療Goodman及Gilman之The Pharmacological Basis of

Therapeutics (第9版), 編者Molinoff等人, 由McGraw-Hill公開, 第1225-1287頁(1996)(其以引用的方式併入本文)中之贅生性疾病之彼等化合物, 尤其為如前文所定義之(化療)抗癌劑。該組合視情形可為非固定組合或固定劑量組合。

熟習此項技術者熟知特定藥理學或醫藥學特性之測試方法。

本文所述之實例測試實驗用以說明本發明且本發明不限於給定之實例。

如熟習此項技術者所瞭解, 本發明不限於本文所述之特定實施例, 而涵蓋如隨附申請專利範圍所定義之在本發明精神及範疇內的該等實施例之所有修改。

以下實例更詳細說明本發明, 而不對其加以限制。本發明之其他化合物(其製備未明確描述)可以類似方式來製備。

實例中提及之化合物及其鹽代表本發明之較佳實施例以及涵蓋如特定實例所揭示之式(I)化合物之所有殘基子組合的請求項。

實驗部分中之術語「根據……」以「類似於……」使用所提及程序之含義來使用。

實驗部分

下表列舉此段及中間物實例及實例部分中所用之縮寫, 只要其未在文本主體中加以解釋。

縮寫	含義
d	雙重峰
dd	雙重峰之雙重峰
DAD	二極體陣列偵測器
DCM	二氯甲烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
ELSD	蒸發性光散射偵測器
ESI	電噴霧(ES)電離
HPLC	高效液相層析
LC-MS	液相層析質譜法
m	多重峰
MS	質譜法

NMR	核磁共振光譜法：化學位移(δ)以ppm給定。除非另外規定，否則藉由將DMSO信號設定為2.50 ppm來校正化學位移。
PDA	光二極體陣列
q	四重峰
r.t.	室溫
RT	滯留時間(如由HPLC或UPLC所量測)，以分鐘計
s	單重峰
SM	起始材料
SQD	單-四極-偵測器
t	三重峰
UPLC	超高效液相層析

其他縮寫具有其本身為熟習此項技術者習知之含義。

以下實例說明本申請案中所述之本發明之各種態樣，該等實例不欲以任何方式限制本發明。

特定實驗描述

以下特定實驗描述中之NMR峰形式如其在光譜中出現進行描述，未考慮可能較高等級之作用。採用微波輻射之反應可由視情況裝配有自動裝置之Biotage Initiator®微波爐來運行。所報導之採用微波加熱之反應時間欲理解為在達到所示反應溫度後之固定反應時間。根據本發明方法產生之化合物及中間物可能需要純化。熟習此項技術者熟知有機化合物之純化，且可存在若干種純化該化合物之方式。在某些情形下，不必要純化。在某些情形下，可藉由結晶純化化合物。在某些情形下，可使用適合溶劑將雜質攪拌出來。在某些情形下，可藉由層析純化化合物，尤其例如使用例如來自Separtis之預裝填矽膠濾筒(諸如Isolute®急驟矽膠或Isolute®急驟NH₂矽膠與Isolera®自動純化器(Biotage)組合)及諸如(例如)己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇梯度之溶離劑的急驟管柱層析。在某些情形下，可藉由製備型HPLC，例如使用裝配有二極體陣列偵測器及/或線上電噴霧電離質譜儀與適合預裝填逆相管柱組合之Waters自動純化器及可含有諸如三氟乙酸、甲酸或氨水之添加劑的諸如水與乙腈梯度之溶離劑來純化化合物。在某些



情形下，如上文所述之純化方法可提供鹽形式之具備足夠鹼性或酸性官能度之本發明之彼等化合物，諸如在本發明化合物具足夠鹼性之情形下例如為三氟乙酸鹽或甲酸鹽，或在本發明化合物具足夠酸性之情形下例如為銨鹽。此類型之鹽可分別藉由熟習此項技術者已知之各種方法轉型為其游離鹼或游離酸形式，或以鹽形式用於後續生物學分析中。應瞭解，如本文所述分離之本發明化合物之特定形式(例如，鹽、游離鹼等)並非必然係該化合物可用於生物學分析以定量生物學比活性之唯一形式。

以下實例中所報導之產率百分比係基於以最低莫耳量使用之起始組分。空氣及濕敏性液體及溶液經由注射器或套管轉移，且經橡膠隔片引入反應容器中。市售級試劑及溶劑不經進一步純化即使用。術語「在真空中濃縮」係指在約15 mm Hg之最小壓力下使用Buchi旋轉蒸發器。所有溫度未經校正，以攝氏度(°C)報導。

為更佳理解本發明，描述以下實例。該等實例僅為說明之目的，且不應解釋為以任何方式限制本發明之範疇。本文提及之所有公開案均以全文引用之方式併入本文中。

分析型LC-MS條件

後續特定實驗描述中給定之LC-MS資料係指(除非另外說明)以下條件：

系統：	Waters Acquity UPLC-MS：二元溶劑管理器、樣品管理器/組織器、管柱管理器、PDA、ELSD、SQD 3001或ZQ4000
管柱：	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm
溶劑：	A1=水+ 0.1體積%甲酸(99%) A2=水+ 0.2體積%氨(32%) B1=乙腈
梯度：	0-1.6分鐘 1-99% B、1.6-2.0分鐘 99% B
流速：	0.8 mL/min
溫度：	60°C
注射：	2.0 µL
偵測：	DAD掃描範圍210-400 nm ->峰表

	ELSD
	MS ESI+ , ESI-轉換->各種掃描範圍(報表標頭)
方法：	方法1：A1 + B1=C:\MassLynx\Mass_100_1000.flp 方法2：A1 + B1=C:\MassLynx\Mass_160_1000.flp 方法3：A1 + B1=C:\MassLynx\Mass_160_2000.flp 方法4：A1 + B1=C:\MassLynx\Mass_160_1000_BasicReport.flp 方法5：A2 + B1=C:\MassLynx\NH ₃ _Mass_100_1000.flp 方法6：A2 + B1=C:\MassLynx\NH ₃ _Mass_160_1000_BasicReport.flp

製備型HPLC條件

後續特定實驗描述中之「藉由製備型HPLC純化」係指(除非另外說明)以下條件：

分析(分析前及分析後：方法B)：

系統：	Waters Acquity UPLC-MS：二元溶劑管理器、樣品管理器/組織器、管柱管理器、PDA、ELSD、SQD 3001
管柱：	Acquity BEH C18 1.7 50×2.1mm
溶劑：	A=水+ 0.1體積%甲酸(99%)
	B=乙腈
梯度：	0-1.6分鐘 1-99% B、1.6-2.0分鐘 99% B
流速：	0.8 mL/min
溫度：	60°C
注射：	2.0 µL
偵測：	DAD掃描範圍210-400 nm
	MS ESI+、ESI-、掃描範圍160-1000 m/z
	ELSD
方法：	Purify_pre.flp Purify_post.flp

製備：

系統：	Waters自動純化系統：泵2545、樣品管理器2767、CFO、DAD 2996、ELSD 2424、SQD 3001
管柱：	XBridge C18 5µm 100×30 mm
溶劑：	A=水+ 0.1體積%甲酸(99%)
	B=乙腈
梯度：	0-1分鐘 1% B、1-8分鐘 1-99% B、8-10分鐘 99% B
流速：	50 mL/min
溫度：	室溫
溶液：	最大250 mg /2.5 mL二甲亞碸或DMF
注射：	1×2.5 mL
偵測：	DAD掃描範圍210-400 nm
	MS ESI+、ESI-、掃描範圍160-1000 m/z

對掌性HPLC條件

後續特定實驗描述中給定之對掌性HPLC資料係指以下條件：

分析：

系統：	Dionex：泵680，ASI 100，Waters：UV-Detekt或2487
管柱：	Chiralpak IC 5 μ m 150×4.6 mm
溶劑：	己烷/乙醇80:20 + 0.1%二乙胺
流速：	1.0 mL/min
溫度：	25°C
溶液：	1.0 mg/mL 乙醇/甲醇 1:1
注射：	5.0 μ L
偵測：	UV 280 nm

製備：

系統：	Agilent：Prep 1200、2×Prep泵、DLA、MWD、Prep FC、ESA：Corona
管柱：	Chiralpak IC 5 μ m 250×30 mm
溶劑：	己烷/乙醇80:20 + 0.1%二乙胺
流速：	40 mL/min
溫度：	室溫
溶液：	660 mg /5.6 mL乙醇
注射：	8×0.7 mL
偵測：	UV 280 nm

急驟管柱層析條件

後續特定實驗描述中所述之「藉由(急驟)管柱層析純化」係指使用Biotage Isolera純化系統。關於技術規範，參見www.biotage.com上之「Biotage產品目錄」。

測定旋光條件

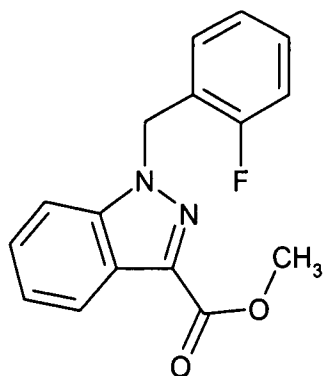
在589 nm波長、20°C、濃度1.0000 g/100 mL、整合時間10 s、薄膜厚度100.00 mm下，在二甲亞碸中量測旋光度。

實例

合成中間物

中間物1-1-1

製備1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯



將2.00 g 1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯(11.35 mmol, 1 eq.)溶解於20 mL無水*N,N*-二甲基甲醯胺中。添加2.36 g 2-氟苯甲基溴化物(12.49 mmol, 1.1 eq.)及4.44 g碳酸鉀(13.62 mmol, 1.2 eq.)。將混合物在氮氣氛下在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應混合物分配在水與乙酸乙酯之間。將有機層以水洗滌、經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，產生2.40 g標題化合物(8.44 mmol, 74.4%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 3.87 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 7.05 - 7.26 (m, 3H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.43 - 7.55 (m, 1H), 7.77 - 7.90 (m, 1H), 8.01 - 8.14 (m, 1H)。

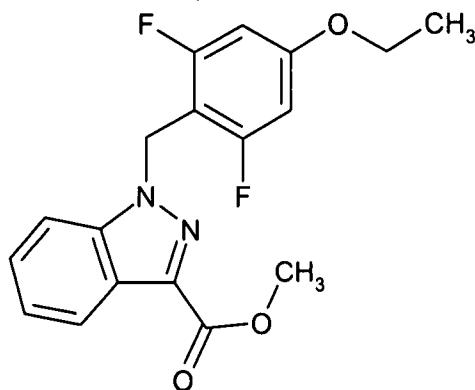
LC-MS :

滯留時間：1.26分鐘 (方法1)

MS ES^+ : 285.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物1-1-2

製備1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯



在0°C下，將9.98 g 1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯(56.65 mmol, 1 eq.)溶解

於260 mL無水四氫呋喃中。添加22.15 g碳酸鉀(67.98 mmol, 1.2 eq.)及15.65 g 2-(溴甲基)-1,3-二氟苯(62.31 mmol, 1.1 eq.)。將混合物在氮氣氛下在室溫下攪拌五小時。隨後將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物分配在二氯甲烷與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。將有機層以水洗滌、經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮，產生21.18 g標題化合物(61.15 mmol, 108.0%)。該材料足夠純用於進一步加工。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.73 (「d」, 2H), 7.33 (「t」, 1H), 7.51 (「t」, 1H), 7.83 (「d」, 1H), 8.04 (「d」, 1H)。

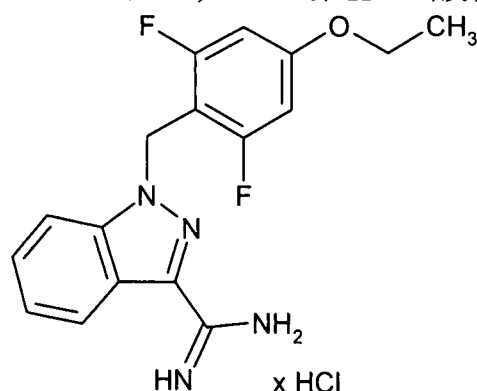
LC-MS :

滯留時間：1.34分鐘 (方法1)

MS ES^+ : 347.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物1-1-3

製備1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-羧酸鹽酸鹽



在0°C下，將4.63 g氯化銨(87 mmol, 5 eq.)懸浮於75 mL無水甲苯中。在0°C下，伴隨攪拌向懸浮液中滴加6.24 g溶解於43 mL無水甲苯中之三甲基鋁(87 mmol, 5 eq.)。將所得混合物在室溫下攪拌一小時。隨後添加6.00 g 1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯(17 mmol, 1 eq.)於95 mL無水甲苯中之溶液且將懸浮液在80°C下攪拌隔夜。冷卻至0°C之後，添加120 mL甲醇且將所得凝膠在室溫下攪拌

一小時。濾除鋁鹽且以甲醇洗滌。在真空中將合併之濾液蒸發至乾燥。將所得殘餘物懸浮於二氯甲烷/甲醇(9:1)中，濾除有機鹽且將濾液在減壓下濃縮。自二氯甲烷結晶粗產物，產生4.51 g標題化合物(12 mmol，70.6%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.74 (「d」, 2H), 7.39 (「t」, 1H), 7.59 (「t」, 1H), 7.85 - 8.00 (m, 2H), 9.20 (s, 寬峰, 4H)。

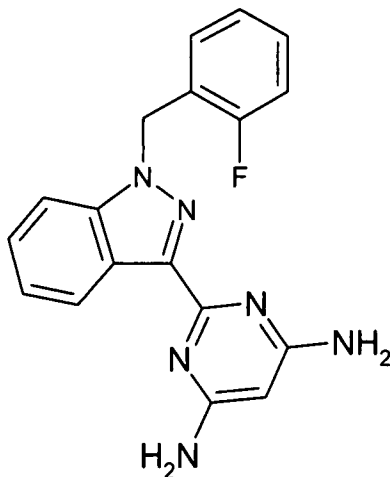
LC-MS：

滯留時間：0.88分鐘 (方法1)

MS ES^+ : 331.2 [游離鹼之 $\text{M}+\text{H}$] $^+$

中間物1-2-1

製備2-[1-(2-氟苯基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4,6-二胺



將1.95 g 1-(2-氟苯基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯(6.86 mmol，1 eq.)、2.02 g 丙二脒二鹽酸鹽(11.66 mmol，1.7 eq.；關於製備參見G. W. Kenner等人，JACS, 1943, 第574頁)及2.22 g 甲醇鈉(41.16 mmol，6 eq.)溶解於52 mL 甲醇中。將反應混合物在回流下加熱4小時。冷卻且以水稀釋之後，濾除粗產物。藉由矽膠層析純化此材料，產生401 mg 標題化合物(1.20 mmol，17.5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 5.36 (s, 1H), 5.72 (s, 2H),

6.13 (s, 4H) 6.93 - 7.43 (m, 6H), 7.66 (d, 1H), 8.66 (d, 1H)。

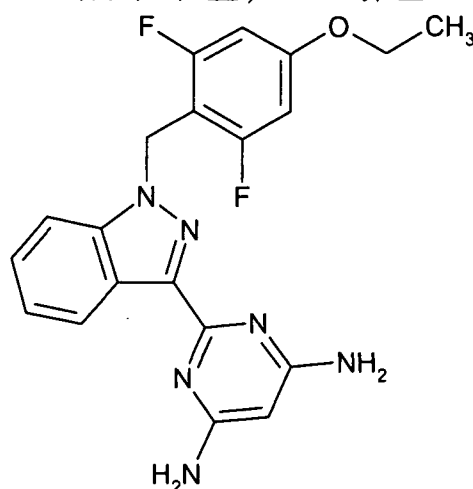
LC-MS：

滯留時間：0.88分鐘 (方法1)

MS ES⁺: 335.1 [M+H]⁺

中間物1-2-2

製備2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4,6-二胺



將200.0 mg 1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯 (0.58 mmol, 1 eq.)、169.9 mg 丙二脒二鹽酸鹽(0.98 mmol, 1.7 eq.; 關於製備參見G. W. Kenner等人, JACS, 1943, 第574頁)、1.20 g分子篩(0.3 nm)及249.6 mg甲醇鈉(4.62 mmol, 8 eq.)懸浮於5 mL無水甲醇中。將反應混合物在回流下加熱隔夜。冷卻之後，濾除分子篩且以甲醇洗滌。在真空中濃縮所得溶液且以水稀釋。濾除粗產物。藉由矽膠層析純化此材料，產生118 mg標題化合物(0.3 mmol, 51.7%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.11 (s, 4H), 6.71 (「d」, 2H), 7.15 (「t」, 1H), 7.38 (「t」, 1H), 7.66 (「d」, 1H), 8.62 (「d」, 1H)。

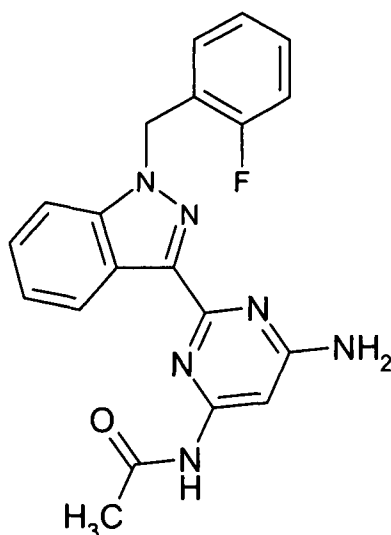
LC-MS：

滯留時間：1.04分鐘 (方法1)

MS ES⁺: 397.2 [M+H]⁺

中間物1-3-1

製備 *N*-{6-胺基-2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}乙醯胺



將150.0 mg 2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4,6-二胺(0.45 mmol, 1 eq.)、52.3 mg三乙胺(0.52 mmol, 1.15 eq.)及52.7 mg乙酸酐(0.52 mmol, 1.15 eq.)溶解於2 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中。將反應混合物在100℃下加熱隔夜。冷卻且以水稀釋之後，濾除粗產物。藉由矽膠層析純化此材料，產生116 mg標題化合物(0.31 mmol, 68.7%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 2.08 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.98 - 7.54 (m, 7H), 7.70 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 10.36 (s, 1H)。

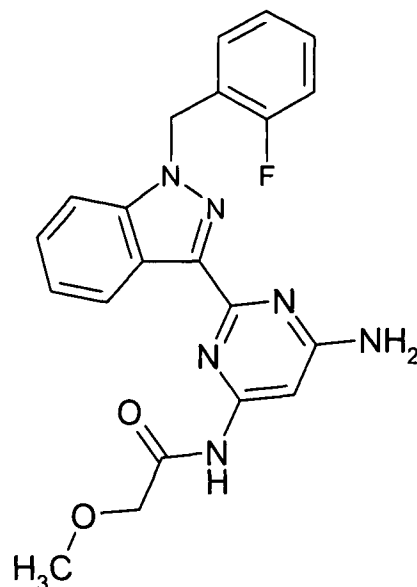
LC-MS :

滯留時間：0.99分鐘 (方法1)

MS ES $^+$: 377.2 [M+H] $^+$

中間物1-3-2

製備 *N*-{6-胺基-2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}-2-甲氧基乙醯胺



將200.0 mg 2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吲唑-3-基]嘧啶-4,6-二胺(0.60 mmol, 1 eq.)、105.9 mg三乙胺(1.05 mmol, 1.75 eq.)及113.6 mg 2-甲氧基乙醯氯(1.05 mmol, 1.75 eq.)溶解於3 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。以水稀釋後，以二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取粗產物。將有機層以水洗滌、經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，產生175 mg標題化合物(0.43 mmol, 72.0%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 3.33 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.90 - 7.46 (m, 9H), 7.71 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 10.00 (s, 1H)。

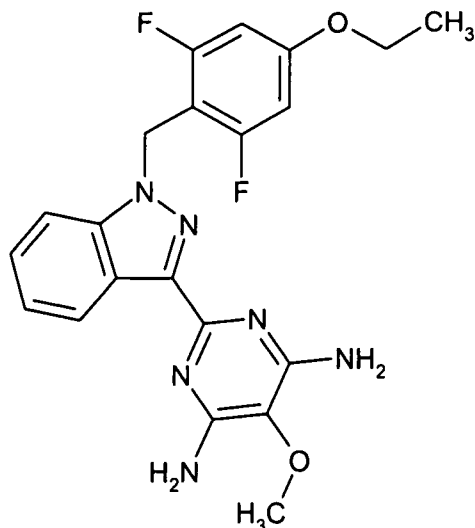
LC-MS :

滯留時間：1.06分鐘 (方法1)

MS ES $^+$: 407.1 [M+H] $^+$

中間物1-4-1

製備2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吲唑-3-基]-5-甲氧基-嘧啶-4,6-二胺



將250.0 mg 1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡唑-3-羰基亞胺鹽胺鹽酸鹽(0.68 mmol, 1 eq.)、65.5 mg甲氧基丙二腈(0.68 mmol, 1 eq.)；關於製備參見J. Bartek等人, US2003/144538 A1)及70.0 mg三乙胺(0.68 mmol, 1 eq.)溶解於2.4 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中。將反應混合物在100°C微波爐中加熱一小時。冷卻之後，以水稀釋反應混合物且濾除沈澱粗產物。藉由矽膠層析純化此材料，產生180 mg標題化合物(0.42 mmol, 61.9%)。

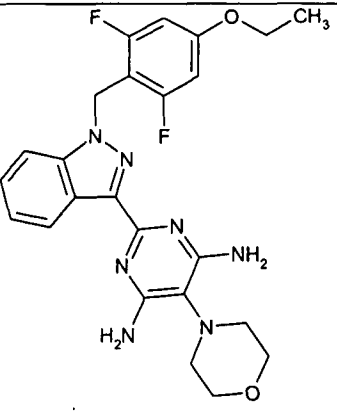
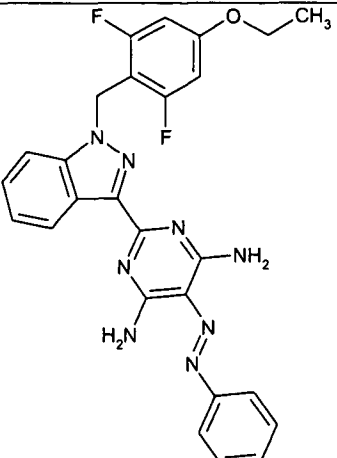
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.11 (s, 4H), 6.71 (「d」, 2H), 7.14 (「t」, 1H), 7.38 (「t」, 1H), 7.66 (「d」, 1H), 8.61 (「d」, 1H)。

LC-MS :

滯留時間：1.18分鐘 (方法5)

MS ES⁺: 427.2 [M+H]⁺

根據相同程序，使用各自可得之起始材料來製備以下中間物：

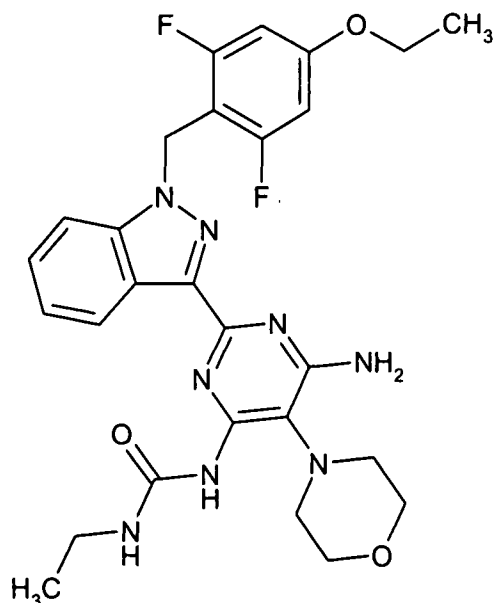
1-4-2 ^a		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-3-基]-5-(嗎啉-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 2.82 - 2.98 (m, 4H), 3.61 - 3.79 (m, 4H), 4.00 (q, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.02 (s, 4H), 6.71 (「d」, 2H), 7.15 (「t」, 1H), 7.38 (「t」, 1H), 7.65 (「d」, 1H), 8.63 (「d」, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.20分鐘 MS ES ⁺ : 482.2 [M+H] ⁺ 方法5
1-4-3 ^b		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-3-基]-5-[(<i>E</i>)-苯基二氮烯基]嘧啶-4,6-二胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 4.01 (q, 2H), 5.66 (s, 2H), 6.74 (「d」, 2H), 7.23 (「t」, 1H), 7.34 (「t」, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 3H), 7.66 - 7.91 (m, 3H), 7.97 (「d」, 2H), 8.43 (s, br, 2H), 8.79 (「d」, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.26分鐘 MS ES ⁺ : 501.2 [M+H] ⁺ 方法1

^a : SM 2 : 嗎啉-4-基丙二腈 ; 參見H. Gold等人, Chem. Ber. **94**, 2594 (1961)。

^b : SM 2 : [(*E*)-苯基二氮烯基]丙二腈 ; 參見US 2012/22084 A1 (2012)。

中間物1-4-4

製備1-{6-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吲唑-3-基]-5-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基}-3-乙基脲



將400.0 mg 2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吲唑-3-基]-5-(嗎啉-4-基)嘧啶-4,6-二胺 (0.83 mmol, 1 eq.)及177.1 mg異氰酸基乙烷 (2.49 mmol, 3 eq.)溶解於3.6 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中。將反應混合物在50°C下加熱隔夜。冷卻之後，以水稀釋反應混合物且濾除沈澱粗產物。藉由矽膠層析純化此材料，產生408 mg標題化合物(0.74 mmol, 88.9%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.11 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 3.16 - 3.25 (m, 2H), 3.29 - 3.94 (m, 8H), 4.00 (q, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.64 - 6.79 (m, 4H), 7.22 (「t」, 1H), 7.45 (「t」, 1H), 7.79 (「d」, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.61 (「d」, 1H), 9.88 (t, 1H)。

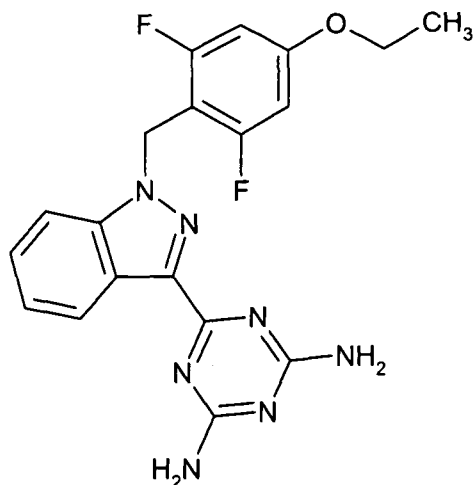
LC-MS :

滯留時間：1.33分鐘 (方法5)

MS ES $^+$: 553.2 [M+H] $^+$

中間物1-5-1

製備6-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吲唑-3-基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺



將 504.0 mg 1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-甲酸甲酯 (1.46 mmol, 1 eq.)、680.0 mg 醯亞胺基二碳化醯亞胺二醯胺鹽酸鹽 (4.95 mmol, 3.4 eq.)、2.5 g 分子篩 (0.3 nm) 及 629.0 mg 甲醇鈉 (11.64 mmol, 8 eq.) 懸浮於 22 mL 無水甲醇中。將反應混合物在回流下加熱三天。冷卻之後，濾除分子篩且以甲醇及二氯甲烷/甲醇 (4:1) 洗滌。在真空中濃縮經合併之濾液。藉由矽膠層析純化粗產物，產生 192 mg 標題化合物 (0.48 mmol, 33.2%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.25 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.36 - 7.11 (m, 6H), 7.20 (「t」, 1H), 7.43 (「t」, 1H), 7.74 (「d」, 1H), 8.62 (「d」, 1H)。

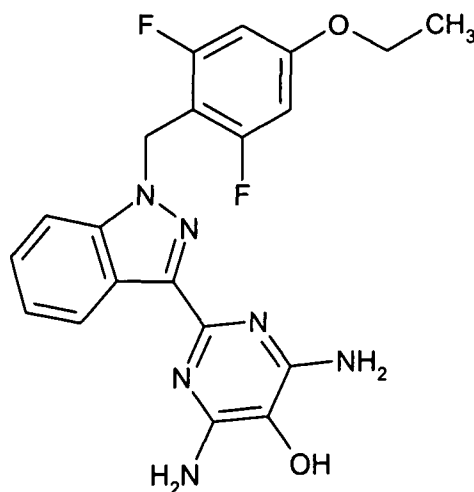
LC-MS :

滯留時間：1.04分鐘 (方法1)

MS ES⁺: 398.1 [M+H]⁺

中間物 1-6-1

製備 4,6-二胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-5-醇



將502.0 mg 1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吲唑-3-羰醯亞胺鹽胺鹽酸鹽(1.37 mmol, 1 eq.)、295.6 mg {[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}丙二腈[1.51 mmol, 1.1 eq.; 關於製備參見H. Nemoto等人, J. Org. Chem **55**, 4515 - 4516 (1990)]及168.9 mg 2-甲基丙-2-醇鉀(1.51 mmol, 1.1 eq.)懸浮於5 mL 2-甲基丙-2-醇中。將反應混合物在100°C微波爐中加熱一小時。冷卻之後,以水稀釋反應混合物且濾除沈澱粗產物。藉由矽膠層析純化此材料,產生363 mg標題化合物(0.88 mmol, 64.3%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.80 (s, 4H), 6.72 (「d」, 2H), 7.14 (「t」, 1H), 7.37 (「t」, 1H), 7.65 (「d」, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.61 (「d」, 1H)。

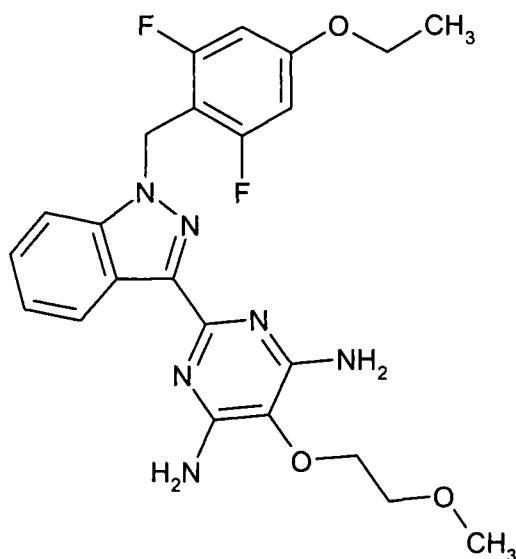
LC-MS :

滯留時間: 0.95分鐘 (方法1)

MS ES $^+$: 413.2 [M+H] $^+$

中間物1-6-2

製備2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吲唑-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-4,6-二胺



將505.0 mg 4,6-二胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吲唑-3-基]嘧啶-5-醇(1.22 mmol, 1 eq.)、289.4 mg 1-溴-2-甲氧基乙烷(2.08 mmol, 1.7 eq.)及2.0 g碳酸鉍(6.12 mmol, 5 eq.)懸浮於5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中。將反應混合物在室溫下攪拌四小時、隨後以水稀釋且濾除沈澱粗產物。藉由矽膠層析純化此材料，產生380 mg標題化合物(0.81 mmol, 66.4%)。

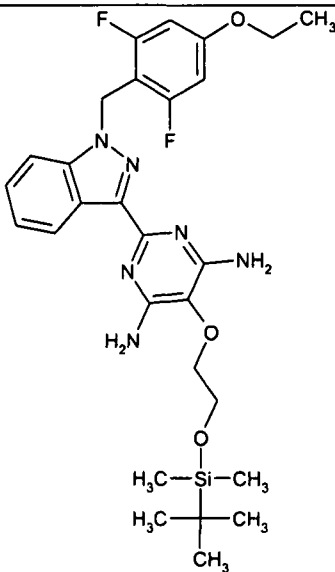
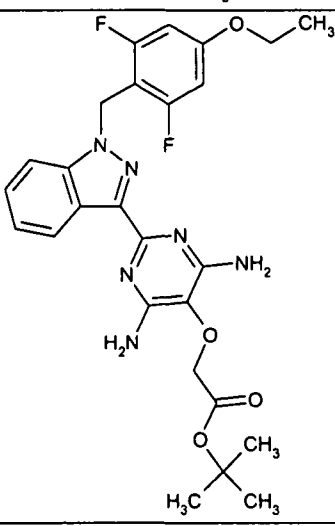
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.52 - 3.59 (m, 2H), 3.83 - 3.91 (m, 2H), 4.00 (q, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.09 (s, 4H), 6.71 (「d」, 2H), 7.15 (「t」, 1H), 7.38 (「t」, 1H), 7.67 (「d」, 1H), 8.60 (「d」, 1H)。

LC-MS :

滯留時間：1.04分鐘 (方法1)

MS ES^+ : 471.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

根據相同程序，使用各自可得之起始材料來製備以下中間物：

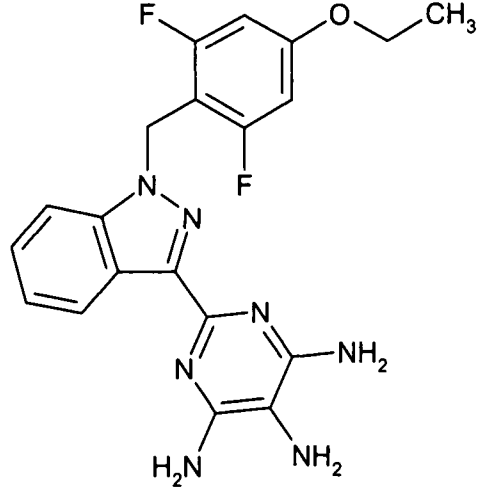
1-6-3 ^a		5-(2-{{第三丁基(二甲基)矽基}乙氧基}-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]嘧啶-4,6-二胺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]= 0.08 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.25 (t, 3H), 3.81 (s, 4H), 4.00 (q, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.13 (s, 4H), 6.71 (「d」, 2H), 7.14 (「t」, 1H), 7.38 (「t」, 1H), 7.66 (「d」, 1H), 8.61 (「d」, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.32分鐘 MS ES ⁺ : 571.4 [M+H] ⁺ 方法1
1-6-4 ^b		(({4,6-二胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]嘧啶-5-基}氧基)乙酸第三丁酯	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 1.43 (s, 9H), 4.00 (q, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.28 (s, 4H), 6.72 (「d」, 2H), 7.15 (「t」, 1H), 7.39 (「t」, 1H), 7.67 (「d」, 1H), 8.60 (「d」, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.20分鐘 MS ES ⁺ : 527.3 [M+H] ⁺ 方法1

^a : SM 2 : (2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷

^b : SM 3 : 溴乙酸第三丁酯

中間物1-7-1

製備2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4,5,6-三胺



將1.00 g 2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基]-5-[(E)-



苯基二氮烯基]嘧啶-4,6-二胺(2.00 mmol)及200 mg鈀/木炭(10%)懸浮於20 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中。將反應混合物在室溫下氫化(一個大氣壓)六小時。濾除催化劑且在真空中蒸發所得黃色溶液。向殘餘物中添加水且濾除沈澱固體，產生520 mg標題化合物(1.26 mmol，63.0%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.70 (s, 4H), 6.72 (「d」, 2H), 7.12 (「t」, 1H), 7.36 (「t」, 1H), 7.63 (「d」, 1H), 8.62 (「d」, 1H)。

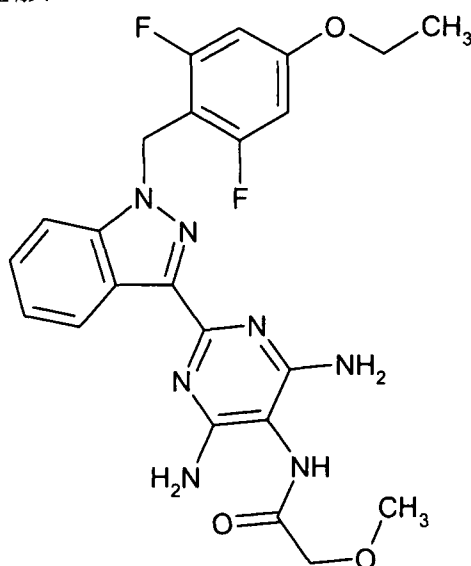
LC-MS：

滯留時間：0.95分鐘 (方法1)

MS ES^+ : 412.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物1-7-2

製備*N*-{4,6-二胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺



將450.0 mg 2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4,5,6-三胺(1.09 mmol，1 eq.)及110.7三乙胺(1.09 mmol，1 eq.)溶解於4.7 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中。在0℃下，向此溶液中添加於500 μL *N,N*-二甲基甲醯胺中之118.7 mg甲氧基乙醯氯(1.09 mmol，1 eq.)，且

將所得反應混合物在0℃下攪拌一小時。以水稀釋後，以二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取粗產物。將有機層以水洗滌、經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，產生434 mg標題化合物(0.90 mmol，82.1%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.01 (s, 4H), 6.71 (「d」, 2H), 7.16 (「t」, 1H), 7.39 (「t」, 1H), 7.67 (「d」, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.64 (「d」, 1H)。

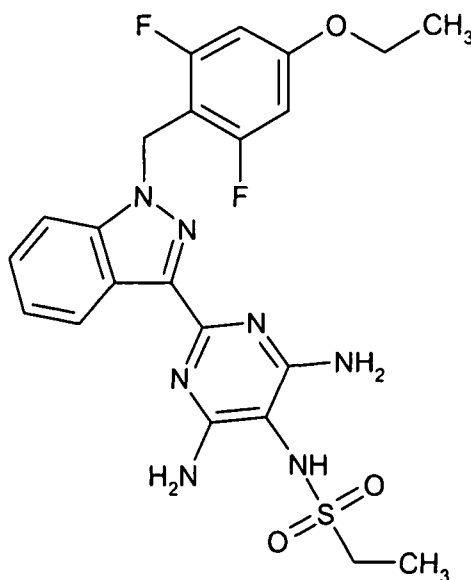
LC-MS：

滯留時間：0.95分鐘 (方法1)

MS ES^+ : 484.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物1-8-1

製備*N*-{4,6-二胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-5-基}乙磺醯胺



將280.0 mg 2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4,5,6-三胺(0.68 mmol，1 eq.)及137.7 mg三乙胺(1.36 mmol，2 eq.)溶解於7 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中。在0℃下，向此溶液中添加於300 μL *N,N*-二甲基甲醯胺中之87.5 mg乙烷磺醯氯(0.68 mmol，1 eq.)，且將

所得反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。以水稀釋後，使用1N鹽酸水溶液將pH值調節至3。以二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取粗產物。將有機層以水洗滌、經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，產生109 mg標題化合物(0.22 mmol，32.1%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.22 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 3.16 (q, 2H), 4.00 (q, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.23 (s, 4H), 6.71 (「d」, 2H), 7.17 (「t」, 1H), 7.40 (「t」, 1H), 7.68 (「d」, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.64 (「d」, 1H)。

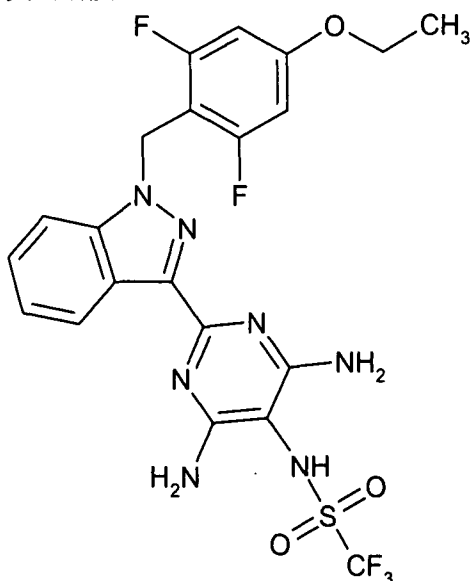
LC-MS：

滯留時間：0.82分鐘 (方法5)

MS ES^+ : 504.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物1-8-2

製備*N*-{4,6-二胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-5-基}-1,1,1-三氟甲磺醯胺



將150.0 mg 2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4,5,6-三胺(0.37 mmol，1 eq.)及51.7 mg三乙胺(0.51 mmol，1.4 eq.)溶解於4 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中。在0°C下，向此溶液中添加於100 μL *N,N*-二甲基甲醯胺中之86.0 mg三氟甲烷磺醯氯(0.51 mmol，1.4 eq.)，

且將所得反應混合物在室溫下攪拌3.5小時。以水稀釋後，使用1N鹽酸水溶液將pH值調節至3。以二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取粗產物。將有機層以水洗滌、經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，產生158 mg標題化合物(0.29 mmol, 78.7%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.42 - 7.08 (m, 6H), 7.32 (「t」, 1H), 7.52 (「t」, 1H), 7.76 (「d」, 1H), 8.54 (「d」, 1H), 12.62 (s, 1H)。

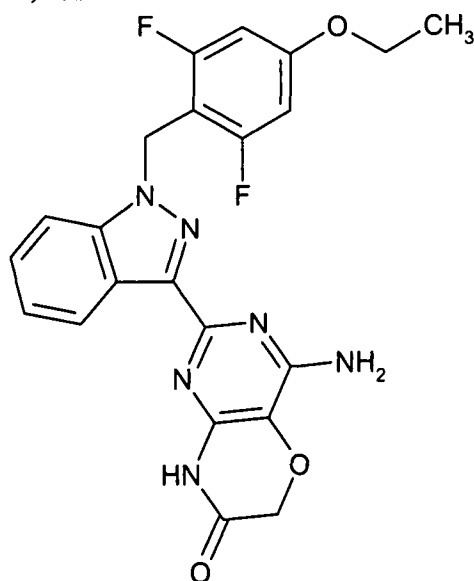
LC-MS :

滯留時間：1.19分鐘 (方法1)

MS ES⁺: 544.2 [M+H]⁺

中間物1-8-3

製備4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]-6*H*-嘧啶并[5,4-*b*][1,4]噁嗪-7(8*H*)-酮



將725.5 mg ({4,6-二胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氧基)乙酸第三丁酯(1.38 mmol)溶解於9 mL二氯甲烷中。在室溫下，向此溶液中添加9 mL三氟乙酸，將所得反應混合物在室溫下攪拌一天且在真空中濃縮。向所得殘餘物中添加水，藉由添加飽和碳酸鈉水溶液中和懸浮液且以二氯甲烷/甲醇(3:1)萃取粗產

物。將有機層以水洗滌、經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。將所得固體在小量乙醚中攪拌若干小時，產生619 mg標題化合物(1.37 mmol，99.3%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.72 (「d」, 2H), 7.18 (「t」, 1H), 7.41 (「t」, 1H), 7.69 (「d」, 1H), 8.63 (「d」, 1H), 11.19 (s, 1H)。

LC-MS：

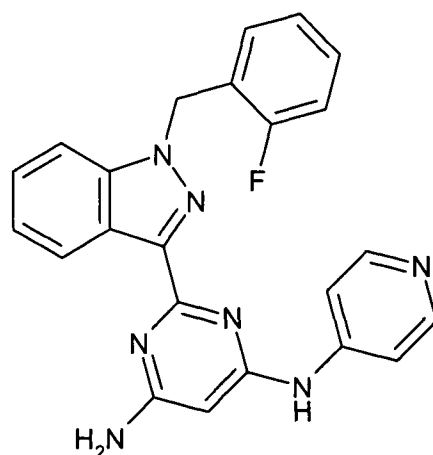
滯留時間：1.18分鐘 (方法1)

MS ES^+ : 453.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例化合物

實例2-1-1

製備2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺



將104.0 mg 2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4,6-二胺(1-2-1，0.31 mmol，1 eq.)、133.1 mg 4-溴吡啶鹽酸鹽(0.68 mmol，2.2 eq.)、149.5 mg第三丁醇鈉(1.56 mmol，5 eq.)、116.2 mg (R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.19 mmol，0.6 eq.)及60.0 mg參(二亞苯甲基丙酮)二鈣(0.06 mmol，0.2 eq.)懸浮於1.7 mL無水*N,N*-二甲基甲醯胺中。將所得懸浮液在氮氣氛下在100℃下加熱六小時。將反應混合物

以水稀釋且以二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取。將有機層以水洗滌、經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，產生16 mg 標題化合物(0.04 mmol，12.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 5.76 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.06 - 7.50 (m, 6H), 7.60 - 7.82 (m, 3H), 8.21 - 8.35 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.47 (s, 1H)。

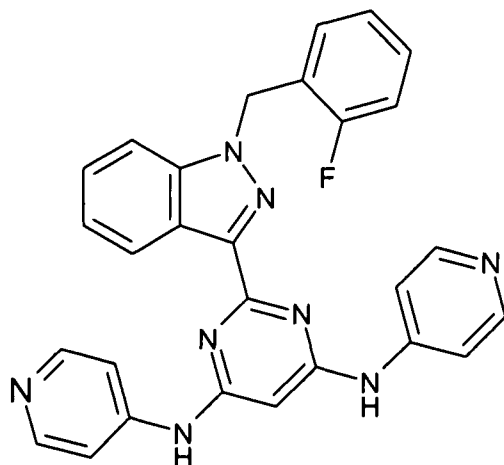
LC-MS :

滯留時間：1.07分鐘 (方法5)

MS ES+: 412.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例2-1-2

製備2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N,N'*-二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺



在製備2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺(實例2-1-1)期間，分離41 mg (0.08 mmol，26.0%) 2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N,N'*-二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺作為主要產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 5.81 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.12 - 7.42 (m, 5H), 7.46 (t, 1H), 7.72 (d, 4H), 7.85 (d, 1H), 8.36 (d, 4H), 8.49 (d, 1H), 9.85 (s, 2H)。

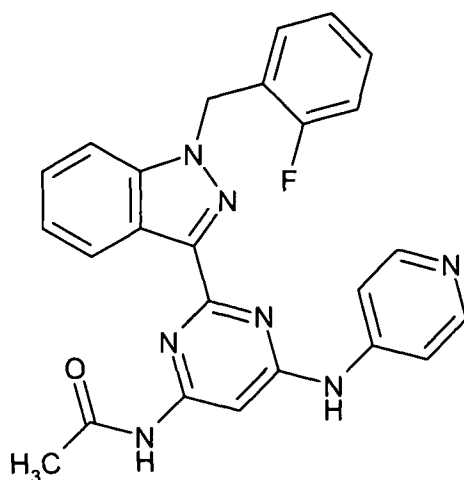
LC-MS :

滯留時間：1.15分鐘 (方法5)

MS ES+: 489.3 [M+H]⁺

實例2-2-1

製備 *N*-{2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基]-6-(吡啶-4-基氨基)-嘧啶-4-基}乙醯胺



將 75.0 mg *N*-{6-氨基-2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基]嘧啶-4-基}乙醯胺(1-3-1, 0.20 mmol, 1 eq.)、38.4 mg 4-溴吡啶鹽酸鹽(0.20 mmol, 1 eq.)、17.3 mg (9,9-二甲基-9*H*-二苯并呿喃-4,5-二基)雙(二苯基磷)(0.03 mmol, 0.15 eq.)、4.5 mg 乙酸鈣(II)(0.02 mmol, 0.1 eq.)及 194.8 mg 碳酸銨(0.60 mmol, 3 eq.)懸浮於 900 μ L 無水 *N,N*-二甲基甲醯胺中。將所得懸浮液在氮氣氛下在 105°C 下加熱兩小時。將反應混合物以水稀釋且使用 4N 鹽酸水溶液將所得懸浮液之 pH 值調節至 7.5。濾除產物且藉由矽膠層析純化，產生 35 mg 標題化合物(0.08 mmol, 38.7%)。

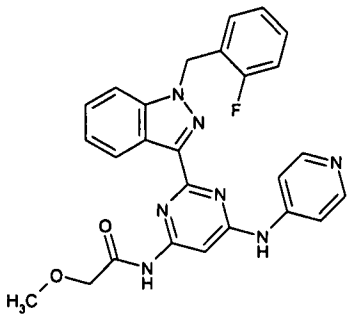
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 2.13 (s, 3H), 5.72 (s, 2H), 6.98 - 7.45 (m, 6H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.61 (d, 1H), 9.91 (s, 1H), 10.57 (s, 1H)。

LC-MS :

滯留時間：0.96分鐘 (方法1)

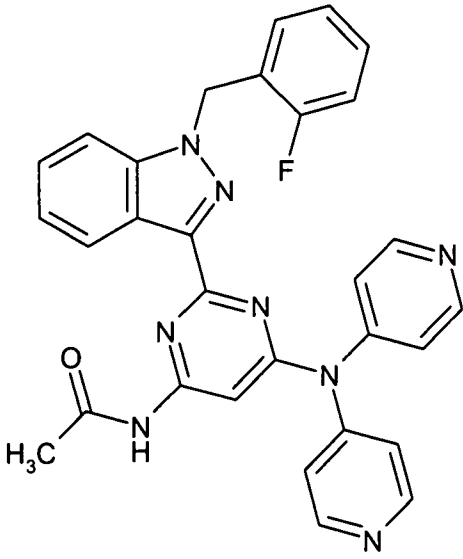
MS ES+: 454.2 [M+H]⁺

根據相同程序，由所示起始材料(SM =起始材料)來製備以下化合物：

2-2-2 SM = 1-3-2		<i>N</i> -{2-[1-(2-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基}-2-甲氧基乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3.36 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 7.09 - 7.52 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 7.76 - 7.88 (m, 3H), 8.30 - 8.40 (m, 2H), 8.60 - 8.65 (m, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.45 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：0.21分鐘 MS ES ⁺ : 484.2 [M+H] ⁺ 方法5
------------------------	---	--	--

實例2-2-3

製備*N*-{6-(二吡啶-4-基胺基)-2-[1-(2-氟苯基)-1*H*-咪唑-3-基]嘧啶-4-基}乙醯胺



在製備*N*-{2-[1-(2-氟苯基)-1*H*-咪唑-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基}乙醯胺(實例2-2-1)期間，分離5.5 mg (0.01 mmol, 5.2%) *N*-{6-(二吡啶-4-基胺基)-2-[1-(2-氟苯基)-1*H*-咪唑-3-基]嘧啶-4-基}乙醯胺作為副產物。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2.08 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 6.86 - 7.14 (m, 4H), 7.19 - 7.33 (m, 6H), 7.53 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.52 - 8.62 (m, 4H), 10.92 (s, 1H)。

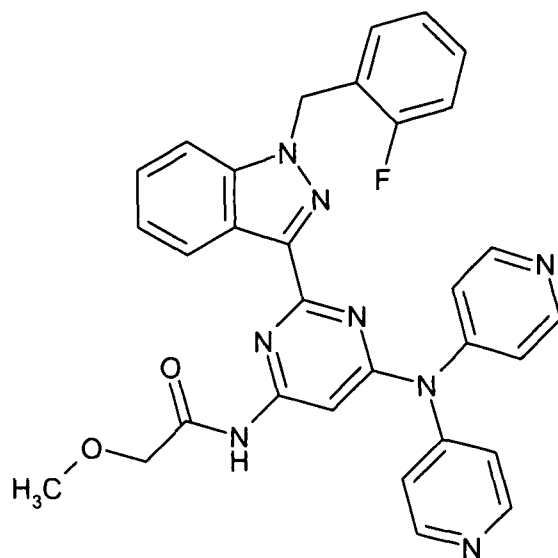
LC-MS :

滯留時間：0.87分鐘 (方法1)

MS ES+: 531.0 [M+H]⁺

實例2-2-4

製備 *N*-{6-(二吡啶-4-基胺基)-2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}-2-甲氧基乙醯胺



在製備 *N*-{2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基}-2-甲氧基乙醯胺(實例2-2-2)期間，分離8.0 mg (0.01 mmol，8.3%) *N*-{6-(二吡啶-4-基胺基)-2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}-2-甲氧基乙醯胺作為副產物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.36 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 6.85 - 7.15 (m, 4H), 7.20 - 7.35 (m, 6H), 7.54 (d, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 8.52 - 8.68 (m, 4H), 10.35 (s, 1H)。

LC-MS :

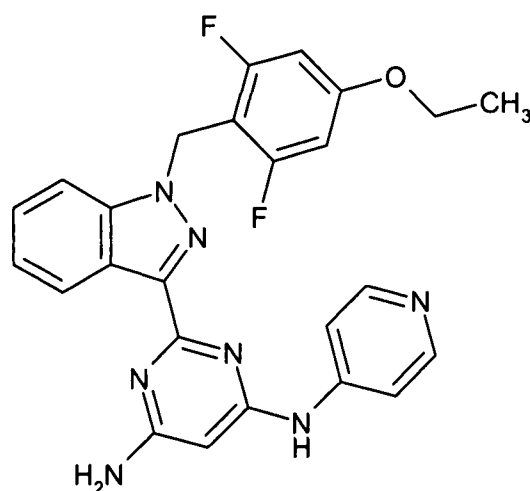
滯留時間：1.18分鐘 (方法5)

MS ES+: 561.2 [M+H]⁺

實例2-3-1

製備 2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)-嘧

啖-4,6-二胺



將191.0 mg 2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吲唑-3-基]嘧啶-4,6-二胺(1-2-2, 0.48 mmol, 1 eq.)、93.7 mg 4-溴吡啶鹽酸鹽(0.48 mmol, 1 eq.)、41.8 mg (9,9-二甲基-9*H*-二苯并呿喃-4,5-二基)雙(二苯基磷)(0.07 mmol, 0.15 eq.)、10.8 mg乙酸鈣(II)(0.05 mmol, 0.1 eq.)及471.0 mg碳酸銨(1.45 mmol, 3 eq.)懸浮於2 mL無水*N,N*-二甲基甲醯胺中。將所得懸浮液在氮氣氛下在105℃下加熱一小時。將反應混合物以水稀釋且使用1*N*鹽酸水溶液將所得懸浮液之pH值調節至8.0。濾除產物且藉由矽膠層析純化，產生53 mg標題化合物(0.11 mmol, 23.2%)。

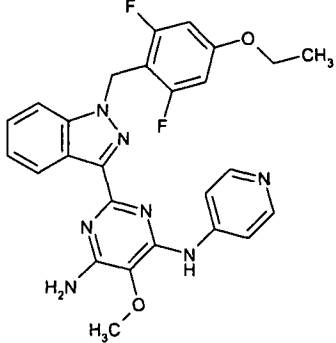
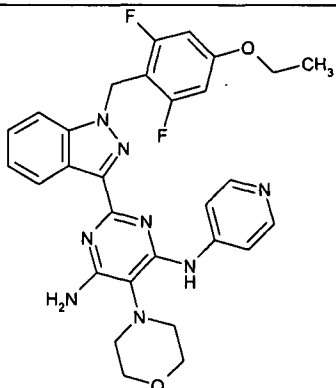
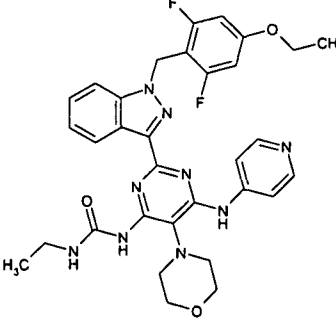
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.01 (q, 2H), 5.64 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.75 (「d」, 2H), 7.21 (「t」, 1H), 7.44 (「t」, 1H), 7.71 (「d」, 2H), 7.78 (「d」, 1H), 8.27 (「d」, 2H), 8.56 (「d」, 1H), 9.44 (s, 1H)。

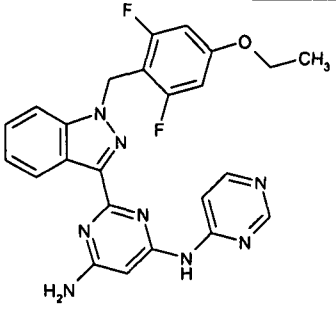
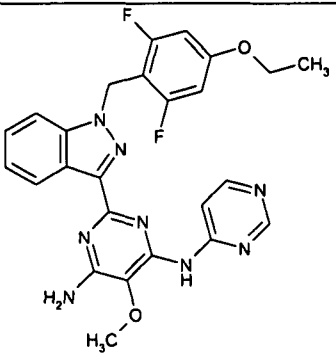
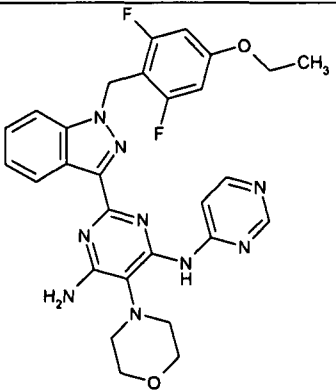
LC-MS :

滯留時間：1.21分鐘 (方法5)

MS ES+: 474.2 [M+H]⁺

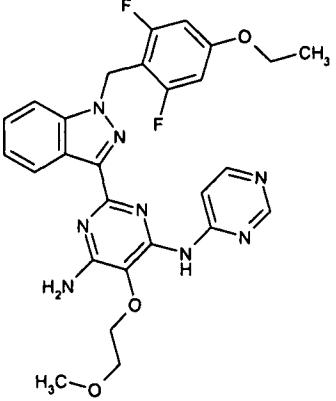
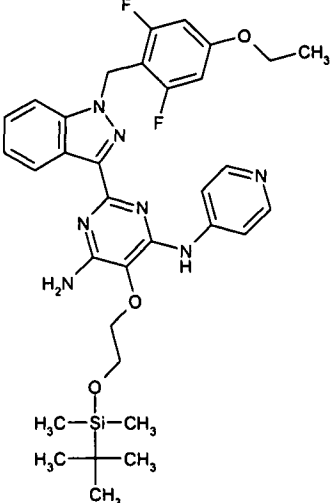
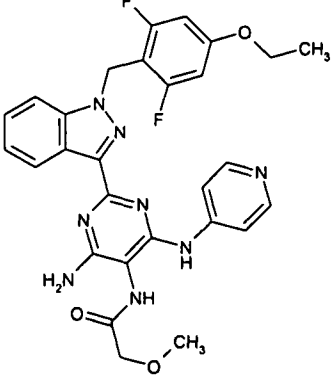
根據相同程序，由所示起始材料(SM =起始材料)來製備以下化合物：

2-3-2 SM = 1-4-1		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-3-基]-5-甲氧基- <i>N</i> -(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.74 (「d」, 2H), 7.17 (「t」, 1H), 7.42 (「t」, 1H), 7.76 (「d」, 1H), 7.95 (「d」, 2H), 8.28 (「d」, 2H), 8.50 (「d」, 1H), 8.95 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.23分鐘 MS ES ⁺ : 504.2 [M+H] ⁺ 方法5
2-3-3 SM = 1-4-2		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-3-基]-5-(嗎啉-4-基)- <i>N</i> -(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 2.66 - 3.39 (m, 4H), 3.71 - 3.88 (m, 4H), 4.00 (q, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.48 (s, 2H), 6.75 (「d」, 2H), 7.19 (「t」, 1H), 7.43 (「t」, 1H), 7.77 (「d」, 1H), 7.94 (「d」, 2H), 8.31 (「d」, 2H), 8.54 (「d」, 1H), 8.55 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.27分鐘 MS ES ⁺ : 559.3 [M+H] ⁺ 方法5
2-3-4 SM = 1-4-4		1-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-6-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-4-基}-3-乙基脲	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.13 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.75 - 3.29 (m, 6H), 3.67 - 3.89 (m, 4H), 4.00 (q, 2H), 5.66 (s, 2H), 6.72 (「d」, 2H), 7.15 (「t」, 1H), 7.45 (「t」, 1H), 7.67 (「d」, 2H), 7.84 (「d」, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.20 (「d」, 1H), 8.40 (「d」, 2H), 8.51 (s, 1H), 9.73 (t, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.40分鐘 MS ES ⁺ : 630.3 [M+H] ⁺ 方法5

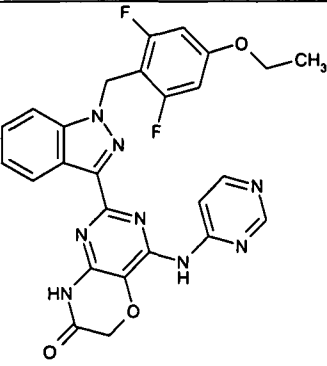
2-3-5 SM = 1-2-2		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]- <i>N</i> -(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.01 (q, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.75 (「d」, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.21 (「t」, 1H), 7.43 (「t」, 1H), 7.69 (「d」, 1H), 7.74 (「d」, 1H), 8.38 (「d」, 1H), 8.65 (「d」, 1H), 8.72 (「s」, 1H), 10.12 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.21分鐘 MS ES ⁺ : 475.2 [M+H] ⁺ 方法5
2-3-6 SM = 1-4-1		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]-5-甲氧基- <i>N</i> -(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.77 (「d」, 2H), 6.89 (s, 2H), 7.21 (「t」, 1H), 7.43 (「t」, 1H), 7.77 (「d」, 1H), 8.35 - 8.48 (m, 2H), 8.52 (「d」, 1H), 8.74 (「s」, 1H), 9.05 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.26分鐘 MS ES ⁺ : 505.2 [M+H] ⁺ 方法5
2-3-7 SM = 1-4-2		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]-5-(嗎啉-4-基)- <i>N</i> -(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 2.32 - 3.57 (m, 4H), 3.60 - 3.91 (m, 4H), 4.00 (q, 2H), 5.64 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.78 (「d」, 2H), 7.22 (「t」, 1H), 7.44 (「t」, 1H), 7.78 (「d」, 1H), 8.48 (「d」, 1H), 8.56 (「d」, 1H), 8.65 (「d」, 1H), 8.74 (「s」, 1H), 8.94 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.28分鐘 MS ES ⁺ : 560.3 [M+H] ⁺ 方法5



2-3-8 SM = 1-4-4		1-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-6-(嘧啶-4-基胺基)嘧啶-4-基}-3-乙基脲	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.14 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.99 - 3.17 (m, 4H), 3.20 - 3.29 (m, 2H), 3.67 - 3.82 (m, 4H), 4.00 (q, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.73 (「d」, 2H), 7.23 (「t」, 1H), 7.47 (「t」, 1H), 7.85 (「d」, 1H), 7.90 (「d」, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.27 (「d」, 1H), 8.52 (「d」, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.56 (t, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.41分鐘 MS ES ⁺ : 631.3 [M+H] ⁺ 方法5
2-3-9 SM = 1-5-1		6-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]- <i>N</i> -(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.75 (「d」, 2H), 7.19 - 7.65 (m, 4H), 7.79 (「d」, 1H), 7.88 (「d」, 2H), 8.34 (「d」, 2H), 8.66 (「d」, 1H), 10.02 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.20分鐘 MS ES ⁺ : 475.2 [M+H] ⁺ 方法5
2-3-10 SM = 1-6-2		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)- <i>N</i> -(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.59 - 3.69 (m, 2H), 3.95 - 4.08 (m, 4H), 5.63 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.76 (「d」, 2H), 7.20 (「t」, 1H), 7.43 (「t」, 1H), 7.78 (「d」, 1H), 7.84 (「d」, 2H), 8.31 (「d」, 2H), 8.50 (「d」, 1H), 8.69 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.25分鐘 MS ES ⁺ : 548.3 [M+H] ⁺ 方法5

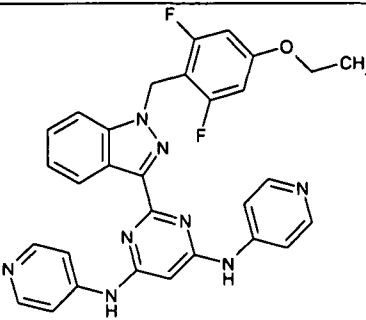
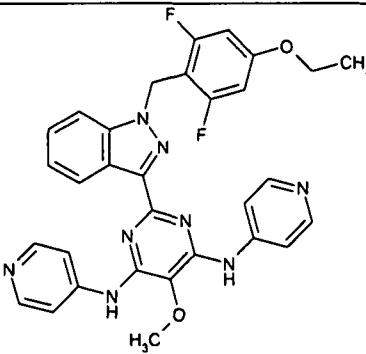
2-3-11 SM = 1-6-2		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)- <i>N</i> -(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.55 - 3.66 (m, 2H), 3.92 - 4.13 (m, 4H), 5.63 (s, 2H), 6.78 (「d」, 2H), 6.87 (s, 2H), 7.22 (「t」, 1H), 7.44 (「t」, 1H), 7.79 (「d」, 1H), 8.45 (「d」, 1H), 8.52 (「d」, 1H), 8.64 (「d」, 1H), 8.73 (「s」, 1H), 9.28 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.29分鐘 MS ES ⁺ : 549.2 [M+H] ⁺ 方法5
2-3-12 SM = 1-6-3		5-(2-{[第三丁基(二甲基矽基)氧基}乙氧基)-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]- <i>N</i> -(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	LC-MS : 滯留時間：1.37分鐘 MS ES ⁺ : 548.3 [M+H] ⁺ 方法1
2-3-13 SM = 1-7-2		<i>N</i> -{4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 4.07 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 6.76 (「d」, 2H), 7.20 (「t」, 1H), 7.44 (「t」, 1H), 7.79 (「d」, 1H), 7.87 (「d」, 2H), 8.30 (「d」, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.52 (「d」, 1H), 8.82 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：0.92分鐘 MS ES ⁺ : 561.3 [M+H] ⁺ 方法1

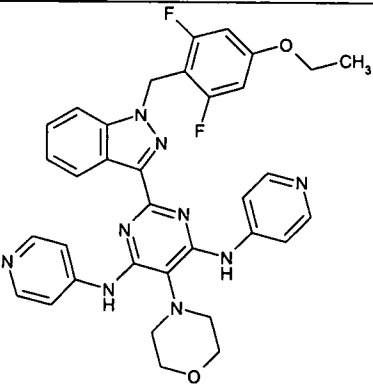
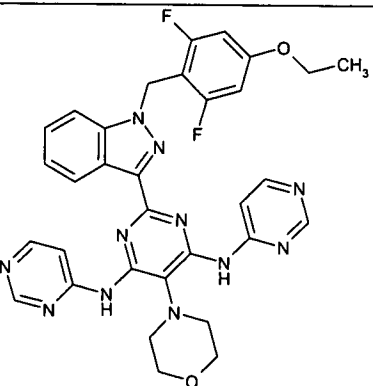
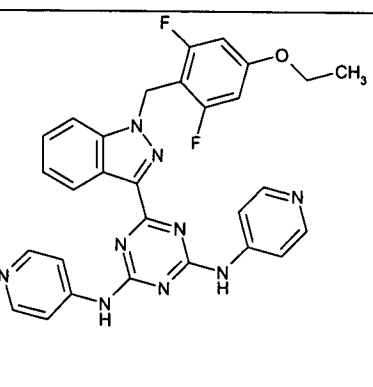
2-3-14 SM = 1-7-2		<i>N</i> -{4-氨基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]-6-(嘧啶-4-基氨基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙酰胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 4.04 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.66 - 6.85 (m, 4H), 7.22 (「t」, 1H), 7.45 (「t」, 1H), 7.78 (「d」, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.55 (「d」, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.01 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.02分鐘 MS ES ⁺ : 562.3 [M+H] ⁺ 方法1
2-3-15 SM = 1-8-1		<i>N</i> -{4-氨基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]-6-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-5-基}乙磺酰胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1.21 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 3.19 (q, 2H), 4.01 (q, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.75 (「d」, 2H), 7.21 (「t」, 1H), 7.45 (「t」, 1H), 7.80 (「d」, 1H), 7.84 (「d」, 2H), 8.32 (「d」, 2H), 8.48 (s, br, 1H), 8.51 (「d」, 1H), 8.60 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.00分鐘 MS ES ⁺ : 581.3 [M+H] ⁺ 方法1
2-3-16 SM = 1-8-2		<i>N</i> -{4-氨基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]-6-(吡啶-4-基氨基)嘧啶-5-基}-1,1,1-三氟甲磺酰胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.42 (s, 2H), 6.74 (「d」, 2H), 7.18 (「t」, 1H), 7.42 (「t」, 1H), 7.74 (「d」, 1H), 8.00 (「d」, 2H), 8.34 (「d」, 2H), 8.45 (「d」, 1H), 9.87 (s, 1H), 13.68 (s, br, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：0.90分鐘 MS ES ⁺ : 621.2 [M+H] ⁺ 方法5
2-3-17 SM = 1-8-3		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]-4-(吡啶-4-基氨基)-6 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>b</i>][1,4]噁嗪-7(8 <i>H</i>)-酮	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.76 (「d」, 2H), 7.23 (「t」, 1H), 7.46 (「t」, 1H), 7.80 (「d」, 1H), 8.01 (「d」, 2H), 8.35 (「d」, 2H), 8.52 (「d」, 1H), 9.47 (s, 1H), 11.57 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：0.96分鐘 MS ES ⁺ : 530.3 [M+H] ⁺ 方法1

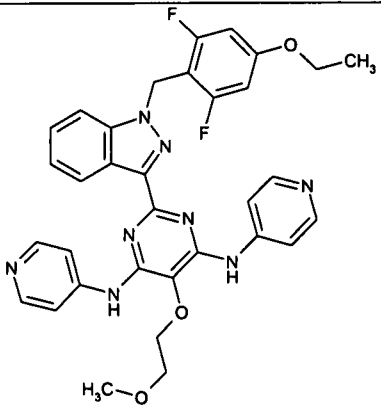
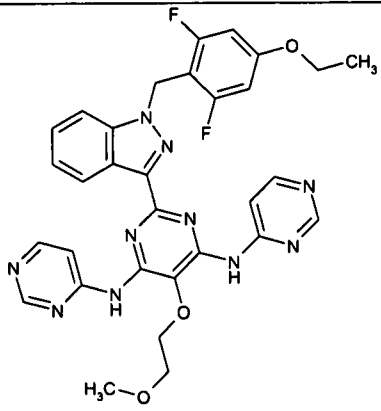
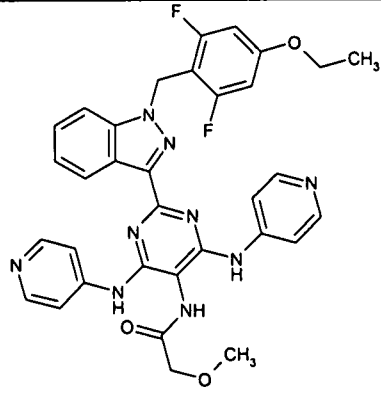
2-3-18 SM = 1-8-3		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]-4-(吡啶-4-基胺基)-6 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>b</i>][1,4]噁嗪-7(8 <i>H</i>)-酮	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.77 (「d」, 2H), 7.24 (「t」, 1H), 7.46 (「t」, 1H), 7.80 (「d」, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.57 (「d」, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.70 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.10分鐘 MS ES ⁺ : 531.2 [M+H] ⁺ 方法5
-----------------------------	---	--	--

在上述程序期間，亦使用所示起始材料(SM=起始材料)形成以下

雙化合物：

2-4-1 SM = 1-2-2		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]- <i>N,N'</i> -二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.01 (q, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.77 (「d」, 2H), 7.27 (「t」, 1H), 7.48 (「t」, 1H), 7.74 (「d」, 4H), 7.87 (「d」, 1H), 8.36 (「d」, 4H), 8.47 (「d」, 1H), 9.83 (s, 2H)。 LC-MS : 滯留時間：1.25分鐘 MS ES ⁺ : 551.2 [M+H] ⁺ 方法5
2-4-2 SM = 1-4-1		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]-5-甲氧基- <i>N,N'</i> -二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.77 (「d」, 2H), 7.23 (「t」, 1H), 7.46 (「t」, 1H), 7.86 (「d」, 1H), 7.97 (「d」, 4H), 8.30 - 8.43 (m, 5H), 9.35 (s, 2H)。 LC-MS : 滯留時間：1.29分鐘 MS ES ⁺ : 581.3 [M+H] ⁺ 方法5

2-4-3 SM = 1-4-2		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-3-基]-5-(吡啶-4-基)- <i>N,N'</i> -二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 3.10 - 3.21 (m, 4H), 3.82 - 3.93 (m, 4H), 4.01 (q, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.77 (「d」, 2H), 7.16 (「t」, 1H), 7.44 (「t」, 1H), 7.84 (「d」, 1H), 7.89 (「d」, 4H), 8.25 (「d」, 1H), 8.38 (「d」, 4H), 8.50 (s, 2H)。 LC-MS : 滯留時間：1.33分鐘 MS ES ⁺ : 636.3 [M+H] ⁺ 方法5
2-4-4 SM = 1-4-2		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-3-基]-5-(吡啶-4-基)- <i>N,N'</i> -二(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.08 - 3.20 (m, 4H), 3.72 - 3.85 (m, 4H), 4.00 (q, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.80 (「d」, 2H), 7.23 (「t」, 1H), 7.47 (「t」, 1H), 7.85 (「d」, 1H), 8.16 - 8.33 (m, 3H), 8.55 (「d」, 2H), 8.81 (「s」, 2H), 9.03 (s, 2H)。 LC-MS : 滯留時間：1.35分鐘 MS ES ⁺ : 638.3 [M+H] ⁺ 方法5
2-4-5 SM = 1-5-1		6-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-3-基]- <i>N,N'</i> -二(吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.78 (「d」, 2H), 7.33 (「t」, 1H), 7.52 (「t」, 1H), 7.77 - 7.99 (m, 5H), 8.43 (「d」, 4H), 8.65 (「d」, 1H), 10.40 (s, 2H)。 LC-MS : 滯留時間：1.27分鐘 MS ES ⁺ : 552.2 [M+H] ⁺ 方法5

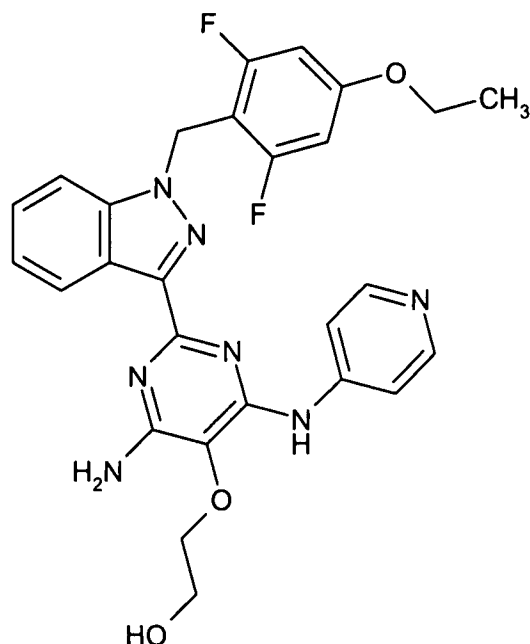
2-4-6 SM = 1-6-2		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)- <i>N,N'</i> -二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.68 - 3.77 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 4.11 - 4.20 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.78 (「d」, 2H), 7.25 (「t」, 1H), 7.48 (「t」, 1H), 7.82 - 7.94 (m, 5H), 8.32 - 8.45 (m, 5H), 9.10 (s, 2H)。 LC-MS : 滯留時間 : 1.34分鐘 MS ES ⁺ : 625.3 [M+H] ⁺ 方法5
2-4-7 SM = 1-6-2		2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)- <i>N,N'</i> -二(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.62 - 3.71 (m, 2H), 4.01 (q, 2H), 4.14 - 4.23 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.80 (「d」, 2H), 7.29 (「t」, 1H), 7.48 (「t」, 1H), 7.87 (「d」, 1H), 8.39 (「d」, 1H), 8.47 (dd, 2H), 8.57 (d, 2H), 8.83 (d, 2H), 9.73 (s, 2H)。 LC-MS : 滯留時間 : 1.38分鐘 MS ES ⁺ : 627.3 [M+H] ⁺ 方法5
2-4-8 SM = 1-7-2		<i>N</i> -{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 4.15 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.78 (「d」, 2H), 7.21 (「t」, 1H), 7.48 (「t」, 1H), 7.85 (「d」, 4H), 7.87 (「d」, 1H), 8.33 (「d」, 1H), 8.38 (「d」, 4H), 8.79 (s, 2H), 9.12 (s, 1H)。 LC-MS : 滯留時間 : 0.78分鐘 MS ES ⁺ : 638.3 [M+H] ⁺ 方法1



2-4-9 SM = 1-7-2		<i>N</i> -{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 4.08 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.79 (「d」, 2H), 7.27 (「t」, 1H), 7.49 (「t」, 1H), 7.88 (「d」, 1H), 8.26 (dd, 2H), 8.38 (「d」, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.81 (d, 2H), 9.42 (s, 1H), 9.56 (s, 2H)。 LC-MS : 滯留時間：1.15分鐘 MS ES ⁺ : 640.4 [M+H] ⁺ 方法1
2-4-10 SM = 1-8-1		<i>N</i> -{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}乙磺醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.17 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 3.16 (q, 2H), 4.01 (q, 2H), 5.69 (s, 2H), 6.78 (「d」, 2H), 7.23 (「t」, 1H), 7.48 (「t」, 1H), 7.84 (「d」, 4H), 7.88 (「d」, 1H), 8.32 (「d」, 1H), 8.40 (「d」, 4H), 8.73 (s, br, 1H), 9.11 (s, 2H)。 LC-MS : 滯留時間：0.92分鐘 MS ES ⁺ : 658.3 [M+H] ⁺ 方法5
2-4-11 SM = 1-8-2		<i>N</i> -{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-1,1,1-三氟甲磺醯胺	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.78 (「d」, 2H), 7.23 (「t」, 1H), 7.47 (「t」, 1H), 7.85 (「d」, 1H), 8.00 (「d」, 4H), 8.31 (「d」, 1H), 8.40 (「d」, 4H), 9.50 (s, 2H), 13.80 (s, br, 1H)。 LC-MS : 滯留時間：1.09分鐘 MS ES ⁺ : 698.4 [M+H] ⁺ 方法1

實例2-5-1

製備2-({4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1*H*-咪唑-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}氧基)乙醇



將224.0 mg 5-(2-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}乙氧基)-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺 (2-3-12、0.35 mmol, 1 eq.)及109.1 mg *N,N,N*-三丁基丁烷-1-氟化銨三水合物 (0.35 mmol, 1 eq.)溶解於1 mL無水四氫呋喃中。將所得溶液在室溫下攪拌一小時。將反應混合物以水稀釋且以二氯甲烷/甲醇 (9:1)萃取。將有機層以水洗滌、經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析純化所得殘餘物，產生39 mg標題化合物(0.073 mmol, 21.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.66 - 3.79 (m, 2H), 3.86 - 4.09 (m, 4H), 5.63 (s, 2H), 5.81 (t, 1H), 6.66 - 6.87 (m, 4H), 7.20 (「t」, 1H), 7.43 (「t」, 1H), 7.78 (「d」, 1H), 7.85 (「d」, 2H), 8.30 (「d」, 2H), 8.51 (「d」, 1H), 9.20 (s, 1H)。

LC-MS :

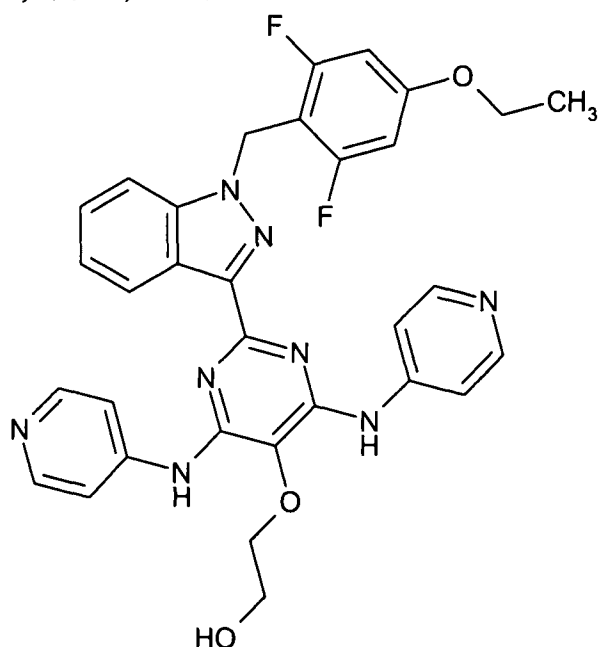
滯留時間：1.17分鐘 (方法5)

MS ES+: 534.3 [M+H]⁺

實例2-5-2

製備2-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡唑-3-基]-4,6-雙(吡啶-

4-基胺基)嘧啶-5-基}氧基)乙醇



在層析2-({4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}氧基)乙醇期間，分離35 mg (57.3 μ mol, 16.6%)標題化合物作為副產物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.25 (t, 3H), 3.76 - 3.88 (m, 2H), 3.93 - 4.14 (m, 4H), 5.67 (s, 2H), 6.20 (t, 1H), 6.78 (「d」, 2H), 7.25 (「t」, 1H), 7.48 (「t」, 1H), 7.82 - 7.98 (m, 5H), 8.32 - 8.46 (m, 5H), 9.52 (s, 2H)。

LC-MS :

滯留時間：1.24分鐘 (方法5)

MS ES+: 611.4 [M+H] $^+$

生物學研究

使用以下分析來說明本發明化合物之商業用途。

將實例以選定之生物學分析測試一或多次。當測試一次以上時，資料經報導為平均值或中值，其中

- 平均值(亦稱為算術平均值)表示所獲得之值的總和除以測試次數，且

•中值表示在以升序或降序排列時之一組值的中間數。若資料集中數值之數目為奇數，則中值為中間值。若資料集中數值之數目為偶數，則中值為中間兩個值之算術平均。

一或多次合成實例。當合成一次以上時，來自生物學分析之資料表示使用由測試一或多個合成批次所獲得之資料集所計算之平均值。

生物學分析1.0:

Bub1激酶分析

使用時間解析螢光能轉移(time-resolved fluorescence energy transfer, TR-FRET)激酶分析來定量本發明所述化合物之Bub1-抑制活性，該分析藉由人類Bub1 (胺基酸704-1085)之(重組)催化結構域量測例如購自 Biosyntan (Berlin, Germany) 之合成肽生物素-Ahx-VLLPKKSFAEPG (C末端為醯胺形式)的磷酸化作用，其表現於具有N末端His6標籤之Hi5昆蟲細胞中且藉由親和力(Ni-NTA)及粒徑排阻層析法來純化。

在一種典型分析中，在同一微量滴定盤中一式兩份測試11種不同濃度之各種化合物(0.1 nM、0.33 nM、1.1 nM、3.8 nM、13 nM、44 nM、0.15 μM、0.51 μM、1.7 μM、5.9 μM及20 μM)。為此目的，預先藉由在透明低體積之384孔源微量滴定盤(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中連續稀釋 (1:3.4) 2 mM儲備液來製備100倍濃縮之化合物溶液(於DMSO中)，自其將50 nl化合物轉移至來自同一供應商之黑色低體積測試微量滴定盤中。隨後向測試盤中之化合物中添加於水性分析緩衝液[50 mM Tris/HCl pH 7.5、10 mM氯化鎂(MgCl₂)、200 mM氯化鉀(KCl)、1.0 mM 二硫蘇糖醇(DTT)、0.1 mM正鈳酸鈉、1% (v/v) 甘油、0.01% (w/v)牛血清白蛋白(BSA)、0.005% (v/v) Triton X-100 (Sigma)、1×完全無EDTA蛋白酶抑制劑混合物

(Roche)]中之2 μL Bub1 (視酶批次之活性而定調節Bub1之最終濃度以在分析之線性動態範圍內：通常使用約200 ng/mL)，且將混合物在22°C下培育15分鐘以使得假定酶-抑制劑複合物在激酶反應開始之前預平衡，該激酶反應係藉由添加3 μL 三磷酸腺苷之1.67倍濃縮溶液(於分析緩衝液中)(ATP，10 μM 最終濃度)及肽受質(1 μM 最終濃度)引發。將所得混合物(5 μL 最終體積)在22°C下培育60分鐘，且藉由添加5 μL 亦含有TR-FRET偵測試劑(0.2 μM 抗生蛋白鏈菌素-XL665 [Cisbio Bioassays，Codolet，France]及1 nM抗磷酸化絲胺酸抗體[Merck Millipore，目錄號# 35-001]及0.4 nM LANCE EU-W1024標記抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品號AD0077，或者可使用來自Cisbio Bioassays之經鉍穴狀混合物標記之抗小鼠IgG抗體])之EDTA水溶液(50 mM EDTA，於100 mM HEPES (pH 7.5)及0.2% (w/v)牛血清白蛋白中)終止反應。將終止之反應混合物在22°C下再培育1小時以使得在肽與偵測試劑之間形成複合物。隨後，藉由量測由識別磷絲胺酸殘基之Eu-螯合物-抗體複合物轉移至與肽之生物素部分結合之抗生蛋白鏈菌素-XL665之共振能來評估產物之量。為此目的，在例如Rubystar或Pherastar (兩者均來自BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux (Perkin-Elmer)之TR-FRET盤讀取器中量測在330-350 nm下激發後在620 nm及665 nm下之螢光發射，且將發射比(665 nm/622 nm)視為對磷酸化受質之量的指示。使用兩組(通常為32個)對照孔對高(=無抑制劑之酶反應=0%=最小抑制作用)及低(=無酶之所有分析組分=100%=最大抑制作用)Bub1活性之資料進行標準化。藉由將標準化之抑制資料擬合為4參數邏輯方程式(最小值、最大值、IC50值、希爾值(Hill)； $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X / \text{IC50值})^{\text{希爾值}})$)來計算IC50值。

生物學分析2.0:

增殖分析：

視各自細胞株之生長速率而定，將經培養之腫瘤細胞(除訂購自EPO-GmbH, Berlin之HeLa-MaTu及HeLa-MaTu-ADR以外，細胞均訂購自ATCC)在200 μ L其各自補充有10%胎牛血清之生長培養基中以每孔1000至5000個細胞之密度塗在96孔多孔滴定盤中。24小時之後，將一個盤(零點盤)之細胞以結晶紫染色(參見下文)，而以新鮮培養基(200 μ L)替換其他盤之培養基，向其中添加各種濃度(0 μ M，以及在0.001至10 μ M範圍內；溶劑二甲亞碸之最終濃度為0.5%)之測試物質。將細胞在測試物質存在下培育4天。藉由以結晶紫對細胞染色來測定細胞增殖：藉由在室溫下每個量測點添加20 μ l 11%戊二醛溶液歷時15分鐘來固定細胞。在以水將固定細胞洗滌三個循環之後，將培養盤在室溫下乾燥。藉由每個量測點添加100 μ l 0.1%結晶紫溶液(pH 3.0)對細胞進行染色。在以水將染色細胞洗滌三個循環之後，將培養盤在室溫下乾燥。藉由每個量測點添加100 μ l 10%乙酸溶液溶解染料。藉由光度測定法在595 nm波長下測定吸收值。藉由將量測值標準化為零點盤之吸收值(=0%)及未處理(0 μ m)細胞之吸收(=100%)來計算細胞數目變化(%)。使用公司之自有軟體，藉助於4參數擬合來測定IC50值。

表1. 在以下細胞株中評估化合物，其例示所列子適應症

腫瘤適應症	細胞株
子宮頸癌	HeLa HeLa-MaTu-ADR
非小細胞肺癌(NSCLC)	NCI-H460
前列腺癌	DU145
結腸癌	Caco2
黑素瘤	B16F10

下表給出本發明之實例在生物學分析1及2中關於Bub1激酶抑制作用及HeLa細胞增殖抑制作用之資料：



實例編號	生物學分析1： Bub1激酶分析 中值IC50 [mol/l]	生物學分析2： 增殖分析(HeLa細胞株) 中值IC50 [mol/l]
2-1-1	1.9E-8	3.6E-06
2-1-2	2.0E-5	4.9E-07
2-2-1	2.0E-5	≥1.0E-05
2-2-2	9.6E-8	≥1.0E-05
2-2-3	1.8E-5	
2-2-4	2.0E-5	
2-3-1	6.4E-9	1.3E-06
2-3-2	8.3E-9	3.8E-06
2-3-3	4.3E-9	3.6E-06
2-3-4	1.3E-7	≥1.0E-05
2-3-5	5.3E-9	7.8E-06
2-3-6	6.5E-9	
2-3-7	6.6E-9	9.0E-06
2-3-8	2.8E-7	1.0E-05
2-3-9	5.8E-9	2.9E-06
2-3-10	7.2E-9	3.9E-06
2-3-11	5.2E-9	3.7E-06
2-3-13	1.1E-8	7.8E-06
2-3-14	7.9E-9	≥1.0E-05
2-3-15	5.8E-9	≥1.0E-05
2-3-16	8.7E-9	≥1.0E-05
2-3-17	8.0E-9	1.2E-06
2-3-18	1.9E-8	≥1.0E-05
2-4-1	8.1E-8	
2-4-2	4.3E-7	1.5E-06
2-4-3	6.4E-7	3.4E-06
2-4-4	9.8E-8	
2-4-5	4.3E-8	9.4E-07
2-4-6		≥1.0E-05
2-4-7		≥1.0E-05
2-4-8	2.2E-7	2.5E-06
2-4-9	2.2E-8	≥1.0E-05
2-4-10	7.1E-7	≥1.0E-05
2-4-11	2.1E-6	
2-5-1	4.1E-9	3.5E-06
2-5-2	1.7E-7	1.2E-06

如生物學分析2.0下所述測定，本發明之化合物對HeLa-MaTu-ADR、NCI-H460、DU145、Caco-2及B16F10細胞之增殖具有抑制作

用。所有IC₅₀ (50%最大作用時之抑制濃度)值均以[mol/L]表示。

實 例 編號	生物學分析2： 增殖分析(HeLa- MaTu-ADR細胞株) 中值IC50 [mol/l]	生物學分 析2： 增殖分析 (NCI-H460 細胞株) 中值IC50 [mol/l]	生物學分 析2： 增殖分析 (DU145 細胞株) 中值IC50 [mol/l]	生物學分 析2： 增殖分析 (Caco2細 胞株) 中值IC50 [mol/l]	生物學分 析2： 增殖分析 (B16F10 細胞株) 中值IC50 [mol/l]
2-1-2	1.5E-06	4.7E-07	3.6E-07	1.1E-06	2.5E-07
2-4-2	1.1E-06	4.3E-06	3.7E-06	4.2E-07	5.4E-07
2-4-5	3.9E-07	7.5E-07	1.2E-06	4.8E-07	7.8E-07
2-5-2	2.8E-07	5.9E-07	9.4E-07	4.0E-07	5.2E-07

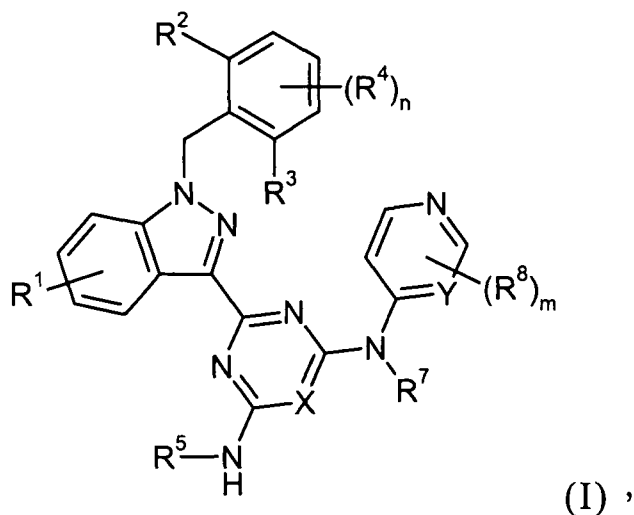
【符號說明】

無



申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



其中

X為CR⁶、N，

Y為CH、N，

R¹為氫、鹵素、1-3C烷基，

R²/R³彼此獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、1-6C鹵烷基、1-6C鹵烷氧基、1-6C烷氧基，

R⁴獨立地為氫、羥基、鹵素、氰基、1-6C烷基、2-6C烯基、2-6C炔基、1-6C鹵烷基、1-6C羥烷基、1-6C烷氧基、-O-(2-4C伸烷基)-O-C(O)-(1-4C烷基)、1-6C鹵烷氧基、-C(O)OR⁹、-C(O)-(1-6C烷基)、-C(O)NR¹⁰R¹¹、3-7C環烷基、-S(O)₂NH-(3-6C環烷基)、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、

視情況獨立地經氰基、1-4C烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基取代一或多次之雜芳基、

其中R²、R³、(R⁴)_n中之兩者在彼此鄰位定位時可與其所連接之兩個碳原子一起形成含有1或2個選自O或N之雜原子且視情況含有另一雙鍵及/或視情況經側氧基(=O)及/或1-4C烷基取

代之雜環5、6或7員環，

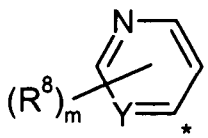
n為0、1、2或3，

R⁵為(a)氫；

(b)-C(O)-(1-6C烷基)；

(c)-C(O)-(1-6C伸烷基)-O-(1-6C烷基)；

(d)-C(O)NH-(1-6C烷基)；

(e) ，其中

該*為連接點；

R⁶為(a)氫；

(b)經基；

(c)氰基；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之1-6C烷氧基

(d1) OH、

(d2)-O-(1-6C烷基)、

(d3)-C(O)NR¹⁰R¹¹、

(d4)-NR¹²R¹³、

(d5)-S-(1-6C烷基)、

(d6)-S(O)-(1-6C烷基)、

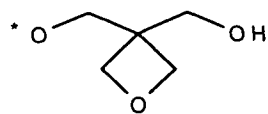
(d7)-S(O)₂-(1-6C烷基)、

(d8)-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、

(d9)視情況經側氧基(=O)取代之雜環基、

(d10)視情況獨立地經氰基、1-4C烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、C(O)NR¹⁰R¹¹、(1-4C伸烷基)-O-(1-4C烷基)取代一或多次之雜芳基，

(e)視情況經CN取代之-O-雜芳基，



(f) ，其中該*為連接點，

(g)視情況經羥基取代之-O-(2-6C伸烷基)-O-(1-6C烷基)，

(h)-NR¹²R¹³，

(i)-NHS(O)₂-(1-6C烷基)，

(j)-NHS(O)₂-(1-6C鹵烷基)，

或

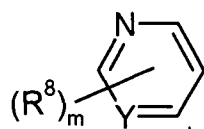
R⁵與R⁶視情況連同R⁵所連接之氮原子一起且連同R⁵-NH及R⁶所連接之嘧啶環碳原子一起形成可含有另一個選自O、S、N組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之6員環，
R⁷為

(a)氫，

(b)視情況經雜芳基取代之1-4C烷基，

(c) 1-4C鹵烷基，

(d) 2-4C羥烷基，



(e) ，其中

該*為連接點；

R⁸獨立地為氫、鹵素、羥基、1-4C烷基、1-4C羥烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹，

m為0、1、2、3或4，

R⁹為(a)氫、

(b)視情況經羥基取代之1-4C烷基，

R¹⁰、R¹¹彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羥烷基、

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經1至2個氟原子或C(O)OR⁹取代之4至6員雜環，

R¹²、R¹³彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羥烷基、-C(O)-(1-6C烷基)、-C(O)-(1-6C伸烷基)-O-(1-6C烷基)、-C(O)H、C(O)OR⁹，

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之4至6員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

2. 如請求項1之式(I)化合物，

其中

X為CR⁶、N，

Y為CH、N，

R¹為氫、鹵素、1-3C烷基，

R²/R³彼此獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、1-3C鹵烷基、1-3C鹵烷氧基、1-3C烷氧基，

R⁴獨立地為氫、羥基、鹵素、氰基、1-3C烷基、2-3C烯基、2-3C炔基、1-3C鹵烷基、1-3C羥烷基、1-3C烷氧基、-O-(2-4C伸烷基)-O-C(O)-(1-4C烷基)、1-3C鹵烷氧基、-C(O)OR⁹、-C(O)-(1-3C烷基)、-C(O)NR¹⁰R¹¹、3-7C環烷基、-S(O)₂NH-(3-6C環烷基)、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹，

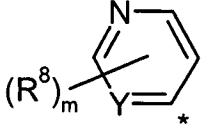
n為0、1，

R^5 為 (a) 氫；

(b) $-C(O)-(1-3C\text{烷基})$ ；

(c) $-C(O)-(1-3C\text{伸烷基})-O-(1-3C\text{烷基})$ ；

(d) $-C(O)NH-(1-3C\text{烷基})$ ；

(e) ，其中

該 * 為連接點；

R^6 為 (a) 氫；

(b) 羥基；

(c) 氰基；

(d) 視情況獨立地經以下基團取代一或多次之 1-3C 烷氧基

(d1) OH、

(d2) $-O-(1-3C\text{烷基})$ 、

(d3) $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、

(d4) $-NR^{12}R^{13}$ 、

(d5) $-S-(1-3C\text{烷基})$ 、

(d6) $-S(O)-(1-3C\text{烷基})$ 、

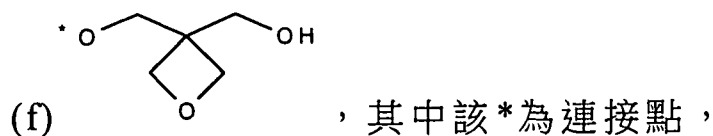
(d7) $-S(O)_2-(1-3C\text{烷基})$ 、

(d8) $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、

(d9) 視情況經側氧基(=O)取代之雜環基、

(d10) 視情況獨立地經氰基、1-4C 烷基、1-4C 鹵烷基、1-4C 鹵烷氧基、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $(1-4C\text{伸烷基})-O-(1-4C\text{烷基})$ 取代一或多次之雜芳基，

(e) 視情況經 CN 取代之 -O- 雜芳基，



(g)視情況經羥基取代之-O-(2-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基) ,

(h)-NR¹²R¹³ ,

(i)-NHS(O)₂-(1-3C烷基) ,

(j)-NHS(O)₂-(1-3C鹵烷基) ,

或

視情況R⁵與R⁶連同R⁵所連接之氮原子一起且連同R⁵-NH及R⁶所連接之嘧啶環碳原子一起形成可含有另一個選自O、S、N組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之6員環 ,

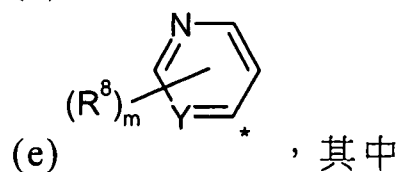
R⁷為

(a)氫、

(b)視情況經雜芳基取代之1-4C烷基

(c) 1-4C鹵烷基、

(d) 2-4C羥烷基、



該*為連接點；

R⁸為氫、鹵素、羥基、1-4C烷基、1-4C羥烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹ ,

m為0、1 ,

R⁹為(a)氫、

(b)視情況經羥基取代之1-4C烷基 ,

R¹⁰、R¹¹彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羥烷基 ,

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經1至2個氟原子或C(O)OR⁹取代之4至6員雜環，

R¹²、R¹³彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羥烷基、-C(O)-(1-3C 烷基)、-C(O)-(1-3C 伸 烷基)-O-(1-3C 烷基)、-C(O)H、C(O)OR⁹，

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之4至6員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

3. 如請求項1之式(I)化合物，

其中

X為CR⁶、N，

Y為CH、N，

R¹為氫、鹵素、1-3C烷基，

R²/R³彼此獨立地為氫、鹵素、氰基、羥基、1-3C鹵烷基、1-3C鹵烷氧基、1-3C烷氧基，

R⁴獨立地為氫、羥基、鹵素、氰基、1-3C烷基、2-3C烯基、2-3C炔基、1-3C鹵烷基、1-3C羥烷基、1-3C烷氧基、1-3C鹵烷氧基、-C(O)OR⁹、-C(O)-(1-3C 烷基)、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹，

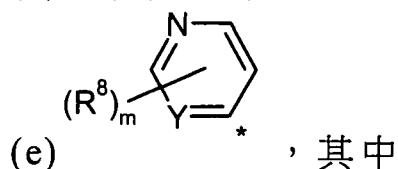
n為0、1，

R⁵為(a)氫；

(b)-C(O)-(1-3C烷基)；

(c)-C(O)-(1-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基)；

(d)-C(O)NH-(1-3C烷基)；



該*為連接點；

R^6 為(a)氫；

(b)羟基；

(c)氰基；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之1-3C烷氧基

(d1) OH、

(d2)-O-(1-3C烷基)、

(d3)-C(O)NR¹⁰R¹¹、

(d4)-NR¹²R¹³、

(d5)-S-(1-3C烷基)、

(d6)-S(O)-(1-3C烷基)、

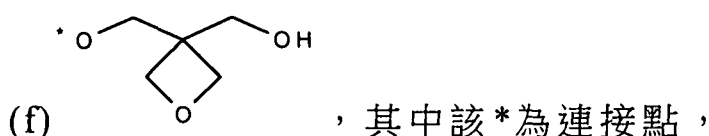
(d7)-S(O)₂-(1-3C烷基)、

(d8)-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、

(d9)視情況經側氧基(=O)取代之雜環基、

(d10)視情況獨立地經氰基、1-4C烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、C(O)NR¹⁰R¹¹、(1-4C伸烷基)-O-(1-4C烷基)取代一或多次之雜芳基，

(e)視情況經CN取代之-O-雜芳基，



(g)視情況經羟基取代之-O-(2-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基)，

(h)-NR¹²R¹³ ,

(i)-NHS(O)₂-(1-3C烷基) ,

(j)-NHS(O)₂-(1-3C鹵烷基) ,

或

視情況R⁵與R⁶連同R⁵所連接之氮原子一起且連同R⁵-NH及R⁶所連接之嘧啶環碳原子一起形成可含有另一個選自O組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之6員環 ,

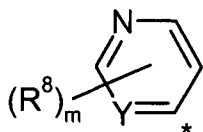
R⁷為

(a)氫、

(b)視情況經雜芳基取代之1-4C烷基、

(c) 1-4C鹵烷基、

(d) 2-4C羥烷基、

(e)  , 其中

該*為連接點；

R⁸為氫、鹵素、羥基、1-4C烷基、1-4C羥烷基、1-4C鹵烷基、1-4C鹵烷氧基、C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹ ,

m為0 ,

R⁹為(a)氫、

(b)視情況經羥基取代之1-4C烷基、

R¹⁰、R¹¹彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C羥烷基、

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O、S或N組成之群之雜原子且視情況經1至2個氟原子或C(O)OR⁹取代之4至6員雜環 ,

R^{12} 、 R^{13} 彼此獨立地為氫、1-4C烷基、2-4C經烷基、 $-C(O)-(1-3C \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)-(1-3C \text{ 伸烷基})-O-(1-3C \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)H$ 、 $C(O)OR^9$ ，

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O組成之群之雜原子之4至6員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

4. 如請求項1之式(I)化合物，

其中

X為 CR^6 、N，

Y為CH、N，

R^1 為氫，

R^2/R^3 彼此獨立地為氫、鹵素，

R^4 獨立地為氫、1-3C烷氧基，

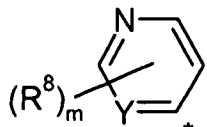
n為0、1，

R^5 為(a)氫；

(b)- $C(O)-(1-3C \text{ 烷基})$ ；

(c)- $C(O)-(1-3C \text{ 伸烷基})-O-(1-3C \text{ 烷基})$ ；

(d)- $C(O)NH-(1-3C \text{ 烷基})$ ；

(e) ，其中

該*為連接點；

R^6 為(a)氫；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之1-3C烷氧基

(d1) OH、

(d2)-O-(1-3C烷基)，

(h) $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ，

(i)-NHS(O)₂-(1-3C烷基)，

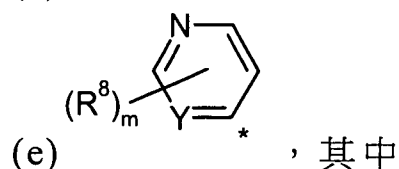
(j)-NHS(O)₂-(1-3C鹵烷基)，

或

視情況 R^5 與 R^6 連同 R^5 所連接之氮原子一起且連同 R^5 -NH及 R^6 所連接之嘧啶環碳原子一起形成可含有另一個選自O組成之群之雜原子且視情況經側氧基(=O)取代之6員環，

R^7 為

(a)氫、



該*為連接點；

R^8 為氫，

m為0，

R^{12} 、 R^{13} 彼此獨立地為氫、-C(O)-(1-3C伸烷基)-O-(1-3C烷基)，

或

連同其所連接之氮原子一起形成視情況含有另一個選自O組成之群之雜原子之4至6員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

5. 如請求項1之式(I)化合物，

其中

X為 CR^6 、N，

Y為CH、N，

R^1 為氫，

R^2/R^3 彼此獨立地為氫、氟，

R^4 獨立地為氫、1-3C烷基，

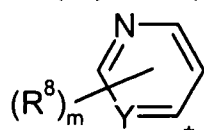
n為0、1，

R^5 為(a)氫；

(b)-C(O)-CH₃；

(c)-C(O)-(亞甲基)-O-(甲基)；

(d)-C(O)NH-(1-3C烷基)；

(e) ，其中

該*為連接點；

R^6 為(a)氫；

(d)視情況獨立地經以下基團取代一或多次之1-3C烷氧基

(d1) OH、

(d2)-O-(甲基)，

(h)-NR¹²R¹³，

(i)-NHS(O)₂-(1-3C烷基)，

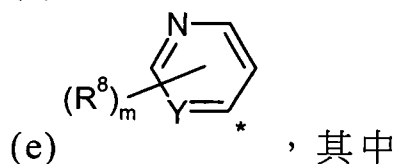
(j)-NHS(O)₂-(CF₃)，

或

視情況 R^5 與 R^6 連同 R^5 所連接之氮原子一起且連同 R^5 -NH及 R^6 所連接之嘧啶環碳原子一起形成可含有另一個氧原子且視情況經側氧基(=O)取代之6員環，

R^7 為

(a) 氫、



該 * 為連接點；

R^8 為氫，

m 為 0，

R^{12} 、 R^{13} 彼此獨立地為氫、 $-C(O)-(1-3C \text{ 伸烷基})-O-(1-3C \text{ 烷基})$ ，

或

連同其所連接之氮原子一起形成含有另一個氧原子之 6 員雜環，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

6. 如請求項 1 之式 (I) 化合物，其係選自以下組成之群：

2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N,N'*-二(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

N-{2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)-嘧啶-4-基}乙醯胺、

N-{2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基}-2-甲氧基乙醯胺、

N-{6-(二吡啶-4-基胺基)-2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶-4-基}乙醯胺、

N-{6-(二吡啶-4-基胺基)-2-[1-(2-氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]嘧啶

-4-基}-2-甲氧基乙醯胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)-
嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-
(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-
N-(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

1-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-
基)-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-4-基}-3-乙基脲、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(嘧啶-4-基)
嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N*-
(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-
N-(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

1-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-
基)-6-(嘧啶-4-基胺基)嘧啶-4-基}-3-乙基脲、

6-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N*-(吡啶-4-基)-
1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(2-甲氧基乙
氧基)-*N*-(吡啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(2-甲氧基乙
氧基)-*N*-(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

N-{4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-
(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺、

N-{4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-

(嘧啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺、

N-{4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(嘧啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}乙磺醯胺、

N-{4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-6-(嘧啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-1,1,1-三氟甲磺醯胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-4-(嘧啶-4-基胺基)-6*H*-嘧啶并[5,4-*b*][1,4]噁嗪-7(8*H*)-酮、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-4-(嘧啶-4-基胺基)-6*H*-嘧啶并[5,4-*b*][1,4]噁嗪-7(8*H*)-酮、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N,N'*-二(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-甲氧基-*N,N'*-二(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-*N,N'*-二(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(嗎啉-4-基)-*N,N'*-二(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

6-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-*N,N'*-二(嘧啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)-*N,N'*-二(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)-*N,N'*-二(嘧啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺、

N-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-4,6-雙(嘧啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺、

N-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-4,6-雙(嘧啶

-4-基胺基)嘧啶-5-基}-2-甲氧基乙醯胺、

N-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}乙磺醯胺、

N-{2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}-1,1,1-三氟甲磺醯胺、

2-({4-胺基-2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-6-(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}氧基)乙醇，及

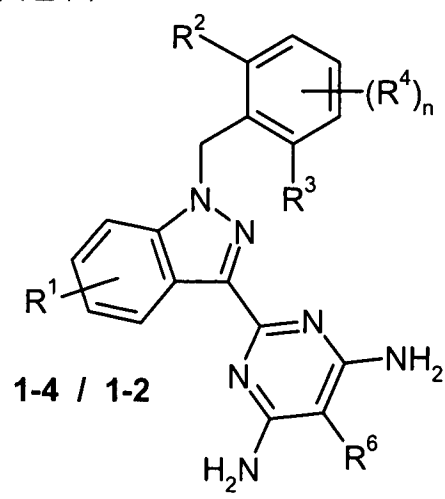
2-({2-[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4,6-雙(吡啶-4-基胺基)嘧啶-5-基}氧基)乙醇，

或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。

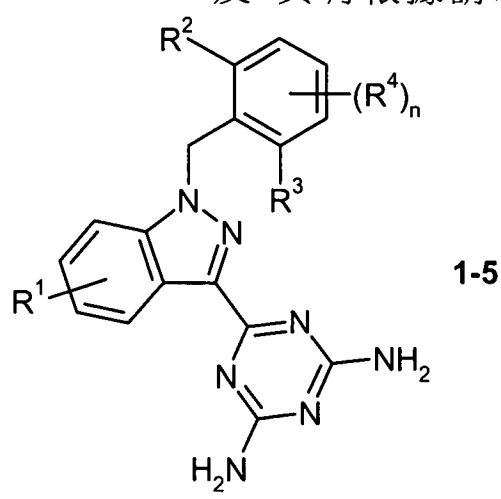
7. 一種如請求項1至6中任一項之通式(I)化合物之用途，其係用於治療或預防疾病。
8. 如請求項7之通式(I)化合物之用途，其中該等疾病為過度增殖性疾病及/或對誘發細胞死亡具有反應之病症。
9. 如請求項8之通式(I)化合物之用途，其中該等過度增殖性疾病及/或對誘發細胞死亡具有反應之病症係血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。
10. 如請求項9之式(I)化合物之用途，其中該等腫瘤係子宮頸腫瘤及/或其轉移。
11. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至6中任一項之通式(I)化合物以及至少一種醫藥學上可接受之助劑。
12. 如請求項11之組合物，其係用於治療血液腫瘤、實體腫瘤及/或其轉移。
13. 一種組合，其包含一或多種選自如請求項1至6中任一項之通式(I)化合物之第一活性成分及一或多種選自化療抗癌劑及標靶特

異性抗癌劑之第二活性成分。

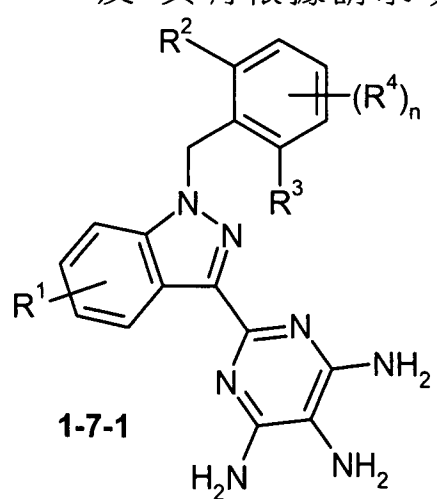
14. 一種化合物，其係選自：



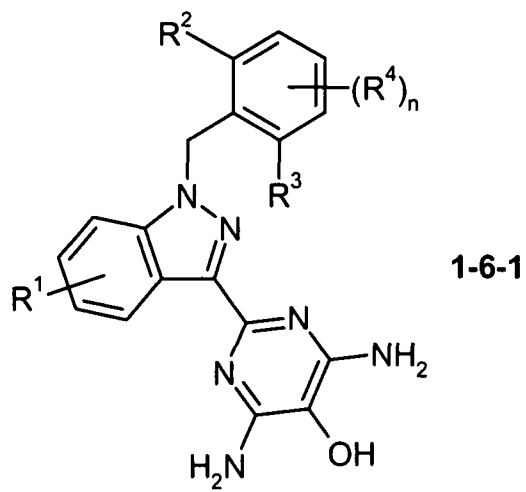
其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁶及n具有根據請求項1之含義；



其中R¹、R²、R³、R⁴及n具有根據請求項1之含義；

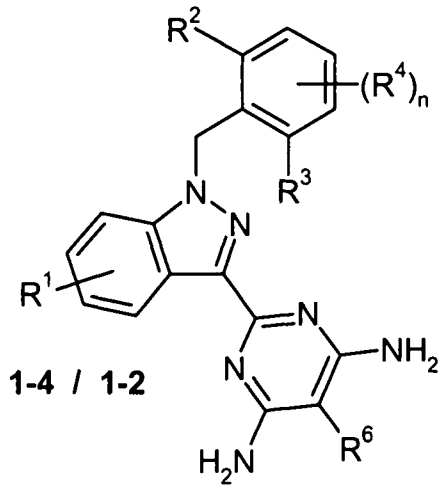


其中R¹、R²、R³、R⁴及n具有根據請求項1之含義；

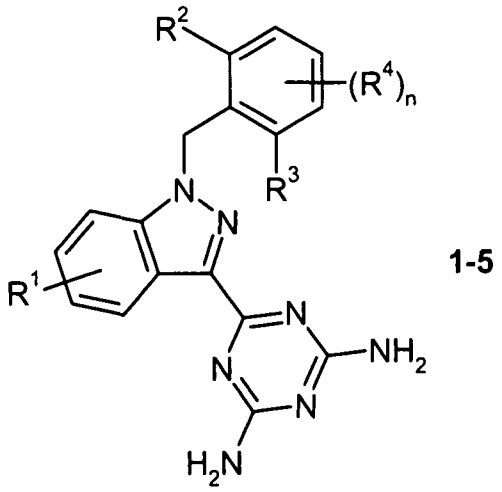


其中R¹、R²、R³、R⁴及n具有根據請求項1之含義。

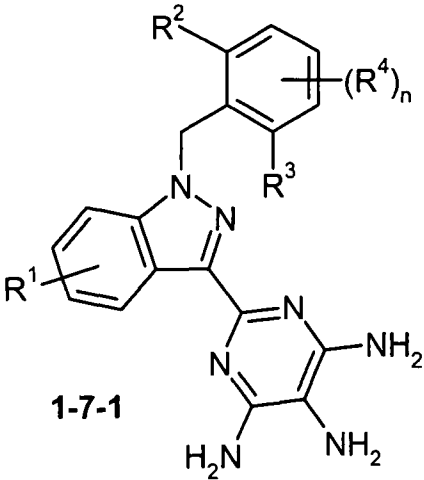
15. 一種選自以下之化合物之用途，



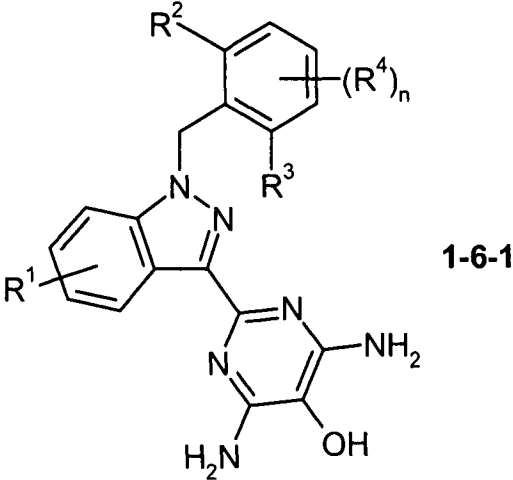
其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁶及n具有根據請求項1之含義；



其中R¹、R²、R³、R⁴及n具有根據請求項1之含義；



其中R¹、R²、R³、R⁴及n具有根據請求項1之含義；



其中R¹、R²、R³、R⁴及n具有根據請求項1之含義；

其係用於製備如請求項1至6中任一項之式(I)化合物或該化合物之氮氧化物、鹽、互變異構體或立體異構體或該氮氧化物、互變異構體或立體異構體之鹽。